

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1906-1907 — N° 129.

ATHÉROME AORTIQUE

EXPÉRIMENTAL

ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 9 juillet 1907

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Lucien THEVENOT

INTERNE DES HOPITAUX DE LYON ET DE LA CLINIQUE OBSTÉTRICALE

PRÉPARATEUR DU LABORATOIRE DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

DIPLOME D'HYGIÈNE DE L'UNIVERSITÉ

Né à Macon, le 28 janvier 1881.



LYON
IMPRIMERIES RÉUNIES

8 RUE RACHAIS, 8

—
1907

ATHÉROME AORTIQUE

EXPÉRIMENTAL

ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1906-1907 — N° 129.

ATHÉROME AORTIQUE

EXPÉRIMENTAL

ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 9 juillet 1907

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Lucien THEVENOT

INTERNE DES HOPITAUX DE LYON ET DE LA CLINIQUE OBSTÉTRICALE

PRÉPARATEUR DU LABORATOIRE DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

DIPLOME D'HYGIÈNE DE L'UNIVERSITÉ

Né à Mâcon, le 28 janvier 1881.



LYON
IMPRIMERIES RÉUNIES

8 RUE RACHAIS, 8

1907

PERSONNEL DE LA FACULTE

MM. HUGOUNENQ. DOYEN.
COURMONT (J.). ASSESSEUR.

DOYEN HONORAIRE

M. LORTET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. LEPINE.
Cliniques chirurgicales.	BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.	BARD.
Clinique ophtalmologique	PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JABOULAY.
Clinique des maladies mentales	FABRE.
Clinique des maladies des enfants	ROLLET.
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS.
Physique médicale.	PIERRET.
Chimie médicale et pharmaceutique	WEILL.
Chimie organique et Toxicologie.	POLLOSSON (A.).
Matière médicale et Botanique	X...
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	HUGOUNENQ.
Anatomie	CAZENEUVE.
Anatomie générale et Histologie	BEAUVISAGE.
Physiologie	GUIART.
Pathologie interne.	TESTUT.
Pathologie et Thérapeutique générales.	RENAUT.
Anatomie pathologique	MORAT.
Médecine opératoire	TEISSIER.
Médecine expérimentale et comparée.	MAYET.
Médecine légale	TRIPIER.
Hygiène.	POLLOSSON (M.).
Thérapeutique.	ARLOING.
Pharmacologie.	LACASSAGNE.
	COURMONT (J.).
	SOULIER.
	FLORENCE.

PROFESSEUR ADJOINT

Physiologie, cours complémentaire. M. DOYON.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Pathologie externe.	MM. VALLAS,	agrégé.
Maladies des voies urinaires.	ROCHET,	—
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS,	—
Propédeutique médicale	ROQUE,	—
Propédeutique chirurgicale	BERARD,	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Anatomie pathologique	DEVIC,	—
Hygiène administrative	ROUX,	—
Thérapeutique générale	COLLET,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Matière médicale	MOREAU,	—
Embryologie	REGAUD,	—
Anatomie topographique.	ANCEL,	—

AGRÉGÉS

MM. ROUX.	MM. SAMBUC.	MM. REGAUD.	MM. MOREL.
BARRAL.	BORDIER.	CAUSSE.	NEVEU-LEMAIRE.
PIC.	COURMONT (P.)	ANCEL.	PATEL.
PAVIOT	CHATIN.	COMMANDEUR.	J. LEPINE, ch...
NOVE-JOSS' RAND.	VILLARD.	GAYET	VORON, ch...
BERARD.	TIXIER.		

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. J. TEISSIER, Président; ARLOING, Assesseur;

MM. NICOLAS et ROQUE, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Témoignage de profonde reconnaissance,

A MON FRÈRE

A MES PARENTS ET AMIS

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur J. TEISSIER

En remerciement de ses précieux enseignements et de la vive affection qu'il nous a toujours témoignée, et en souvenir de notre ami si prématurément disparu.

A Monsieur le Professeur S. ARLOING

Qui a contribué avec bienveillance à notre éducation scientifique et a mis à notre disposition pour ce travail ses conseils et les ressources de son laboratoire.

A Messieurs les Professeurs J. NICOLAS et G. ROQUE

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A nos Maîtres des Hôpitaux et de la Faculté

EXTERNAT

- MM. PONCET, professeur de clinique chirurgicale.
VALLAS, chirurgien des hôpitaux.
JOSSERAND, médecin des hôpitaux.
MOUISSET, médecin des hôpitaux.

INTERNAT

- MM. AUGAGNEUR, professeur honoraire.
COLLET, médecin des hôpitaux.
J. COURMONT, professeur d'hygiène.
DURAND, chirurgien des hôpitaux.
ROQUE, médecin des hôpitaux.
BONDET, professeur de clinique médicale.
WEILL, professeur de clinique infantile.
FABRE, professeur de clinique obstétricale.

FACULTÉ

- M. P. COURMONT, médecin des hôpitaux.

PRÉFACE. — PLAN GÉNÉRAL

La question de l'athérome expérimental est depuis trois ans surtout à l'ordre du jour, et les nombreux travaux auxquels elle a donné lieu montrent l'intérêt qu'elle comporte. Nous nous étions proposé tout d'abord d'étudier, après Lortat-Jacob et Sabaréanu, et sur les conseils d'un de nos maîtres, l'action des glandes génitales et de leurs extraits sur la production de l'athérome. Mais devant la variabilité des résultats obtenus et en l'absence complète d'une étude d'ensemble sur la question de l'athérome expérimental, nous avons cru intéressant d'entreprendre ce travail, d'y ajouter une faible contribution personnelle, et surtout de fournir des documents précis pour des recherches ultérieures.

Nous pensons utile, pour faciliter la lecture parfois aride de tous ces travaux, de donner ici un plan général de notre mémoire :

I. Historique rapide de la question.

II. Production d'athérome par l'adrénaline et extraits de surrénales.

- a) Conditions de production des lésions.
- b) Siège et aspects macroscopiques.
- c) Étude histologique brève.

- d)* Résultats détaillés obtenus par les divers expérimentateurs.
- e)* Mode d'action de l'adrénaline.
- f)* Injections d'adrénaline dans la trachée ou sous la peau.

III. Action de divers facteurs associés à l'adrénaline.

- a)* Grossesse.
- b)* Sécrétions génitales.
- c)* Sécrétion thyroïdienne.
- d)* Fatigue musculaire.
- e)* Infections.
- f)* Splénectomie.
- g)* Lésions rénales.
- h)* Préparations iodées.

IV. Production de l'athérome par diverses substances. Ces substances sont multiples : nicotine et macération de tabac, plomb, ergotine, etc.

V. Athérome d'origine nerveuse.

VI. Recherches personnelles.

VII. Conclusions.

VIII. Bibliographie.

CHAPITRE PREMIER

Historique.

Les premières recherches expérimentales où soient déjà signalées des lésions aortiques, présentant les caractères de l'athérome, datent de 1877. Giovanni en effet observa à cette époque, à la suite de sections multiples du grand sympathique, des taches jaunâtres sur la face interne de l'aorte, correspondant à un petit foyer de dégénérescence.

Plus tard, en 1881, un auteur allemand, Israël, étudiant l'influence des lésions du rein sur la musculature du cœur, avait décrit sous le nom d'endaortite chronique des lésions expérimentales analogues à notre athérome ; il les considérait comme résultant de l'élévation de pression. (*Archives de Virchow*, vol. 86, p. 299.)

En 1889, au cours de leurs expériences sur les artérites et endocardites infectieuses, Gilbert et Lion avaient observé une transformation scléro-calcaire des parois artérielles sur deux de leurs lapins. Le premier, qui avait reçu quatre injections en cinq mois d'une culture d'un agent microbien provenant d'une endocar-

dite, présentait une vaste plaque saillante, inégale, rugueuse, occupant l'aorte ascendante ; tout autour existaient de petits nodules de la dimension d'une tête d'épingle ; on trouvait une lésion semblable dans l'aorte thoracique. Le second animal, après sept injections en un mois des mêmes cultures stérilisées à l'autoclave, et deux injections de culture très virulente, portait sur l'aorte ascendante un nodule athéromateux offrant les apparences d'un bouton de variole et entouré de quatre petits points d'aspect cartilagineux ; plus loin on observait une érosion en coup d'ongle. Au microscope, la lésion s'enfonçait de l'endartère vers la tunique externe, et contenait des masses offrant les réactions colorantes et chimiques de la substance calcaire.

Il semble donc bien que ces auteurs avaient observé déjà de l'athérome expérimental.

Beaucoup plus tard, en 1897, Boinet et Romary avaient constaté, à la suite d'injections de toxines et de produits divers (acide urique, phloridzine, plomb), des plaques jaunâtres, surélevées, de la grosseur d'un grain de mil ; cependant leur aspect microscopique était plutôt celui de lésions d'endartérite.

Mais c'est avec l'emploi de l'adrénaline que prit vraiment naissance la question de l'athérome expérimental.

A la fin de l'année 1903, en effet, Josué, Lœper, Gouget déterminaient par cet agent chimique de belles lésions aortiques ; l'adrénaline était alors bien étudiée ; Josserand condensait dans sa thèse une série de points intéressants ; Erb, Fischer, Rzentkowski confirmaient en Allemagne les résultats obtenus par Josué, Lœper, en France.

Bientôt on ne se contentait plus de la production de l'athérome ; à la fin de l'année 1904, Lortat-Jacob et Sabaréanu étudiaient l'influence de la sécrétion thyroïdienne sur les lésions produites avec l'adrénaline.

Les travaux se multiplient en 1905 : ce sont d'abord au début de l'année les recherches de Baylac, à l'aide du tabac et de la nicotine, recherches dont les résultats sont réunis dans la thèse d'Albarède.

A Lyon, Pic et Bonnamour étudiaient également l'action de diverses substances sur l'aorte, les conditions de production de l'athérome par l'adrénaline et poursuivaient leurs expériences avec leur élève Feuillé.

Külbs expérimentait l'action de cet agent introduit par diverses voies (veines, trachée, tissu cellulaire), ainsi que les effets de la suprarénine ; il obtenait avec ce dernier extrait des lésions intenses dans l'aorte.

A la même date (avril 1905), Loeb et Githens recherchaient l'influence des facteurs divers : thyroïdectomie, lésions rénales, grossesse, nombre et dose des injections d'extraits surrénaux, et étudiaient sur 90 lapins l'influence de l'iodipine, bromipine et sulfocyanure de K, sur la production des lésions dues à l'adrénaline.

En même temps, Lortat-Jacob et Sabaréanu publiaient le résultat de leurs recherches sur l'influence des sécrétions génitales.

Signalons aussi à cette époque les travaux de Lissauer.

Déjà beaucoup de ces auteurs avaient examiné au microscope les lésions aortiques (Fischer, Külbs, Lissauer), mais c'est seulement en août 1905, que Josué, en France, Scheidemandel, en Allemagne, publiaient des descriptions complètes de ces altérations ; ils insis-

taient sur la dégénérescence et l'infiltration calcaire de la tunique moyenne, et recherchaient les rapports entre les lésions humaines et celles produites dans leurs expériences.

A la fin de l'année 1905 et pendant l'année 1906, deux questions furent principalement à l'étude : celle du tabac et celle de l'iode. Boveri réussissait à produire l'athérome avec le tabac, de même Baylac, dont les expériences furent publiées dans la thèse d'Amouroux ; ce dernier auteur pratiquait non seulement des injections intra-veineuses, mais encore des ingestions et injections sous-cutanées ; puis Gouget obtenait un cas positif ; au mois de novembre, Adler et Hensel faisaient connaître le succès que leur avait donné la nicotine.

Parallèlement à ces travaux, Boveri et Koranyi étudiaient en Allemagne l'influence des iodures injectés en même temps que l'adrénaline, et concluaient à l'action empêchante des préparations iodées. Quelques mois après, Biland produisait de l'athérome par des injections de suprarénine seule, et constatait en même temps que l'iodure, contrairement aux données précédentes, favorisait les altérations aortiques.

Depuis le début de cette année, de nouvelles expériences ont été publiées : Klieneberger à Königsberg, Kalamkarov au laboratoire du professeur Kravkov, auraient constaté que l'iodipine favorise l'action de l'adrénaline.

Loeb et Fleisher, étudiant sur 90 lapins l'action de l'iodipine, du bromipine, du sulfocyanure de potassium vis-à-vis de l'adrénaline, concluent à une action plutôt défavorable des deux premiers produits, et au contraire

à l'efficacité du dernier contre la production de l'athérome.

Citons encore le travail de Kaiserling et le succès obtenu par Lœper et Boveri avec l'ergotinine.

On se rendra compte, d'après cet exposé, des multiples recherches qu'a soulevées la question de l'athérome expérimental et de l'intérêt qui s'attache à cette étude.

CHAPITRE II

Athérome par adrénaline, extraits de sur-rénales (suprarénine, rénaline, hémotastine, paranéphrine).

A) CONDITION ET MODE DE PRODUCTION DES LÉSIONS.

Tous les animaux d'une même espèce, les lapins par exemple, ne sont pas également sensibles à l'action de l'adrénaline. Le rôle de l'âge n'est pas absolu. Josué conseillait de prendre des lapins adultes pesant plus de 2 kilos ; Pic et Bonnamour, Feuillé, attribuent l'insuccès de quelques expériences à ce fait, qu'ils opéraient sur des animaux pesant à peine 1 kilogramme 500 ; Kalamkarov voulut établir la valeur de cette donnée : il choisit deux groupes de lapins, les uns très jeunes, (2 mois) pesant 5 à 600 grammes, les autres vieux (2 à 4 ans), de 2,500 à 3,000 grammes ; il leur injecta de l'adrénaline, en doublant la dose chez les vieux ; parmi les six lapins de la première série, deux présentèrent des lésions légères ; parmi les dix animaux de la seconde, sept étaient athéromateux ; l'auteur en conclut que l'âge et le poids ont une certaine influence ; pourtant il signale une autre expérience, où un lapin de 1,160 grammes présenta après cinq injections d'iodure de

sodium de très grosses lésions. Les vieux lapins seront donc préférés aux jeunes pour réaliser l'athérome expérimental.

La nourriture aurait aussi une certaine action. Korranyi prétend que les lapins nourris avec des raves sont plus résistants à l'adrénaline que ceux nourris avec de l'avoine ; Lissauer croit que les végétariens réalisent des calcifications aortiques plus facilement que les carnivores.

Tout récemment (26 juin 1907), MM. Lœper et Boveri ont, sur cette question, développé des conceptions très intéressantes ; ils font tout d'abord observer que l'athérome est facile à réaliser chez les animaux dont l'alimentation est riche en sels calcaires et dont les tissus présentent le coefficient calcique le plus élevé : c'est le cas du lapin, du cheval et de la vache ; au contraire, chez le chien et le chat, on obtient très difficilement les altérations de l'aorte, en injectant de l'adrénaline dans les veines. Les auteurs ont surcalcifié plusieurs animaux, et ont observé chez eux des lésions beaucoup plus marquées. Voici leurs résultats :

Quantité injectée	Adrénaline seule	Adr. + 4 à 6 gr. de sels calcaires
3 inj. de 3 gouttes.	0	Quatre plaques
6 inj. —	0	Lés. très nombreuses
6 inj. —	0	Id.
8 inj. —	0	Id.
8 inj. —	0	Id.
10 inj. —	Une petite plaque	Id.

Ils ont de même constaté que les lapins nourris avec des choux, de la salade, du son (riches en sels calcaires) présentent des altérations beaucoup plus intenses que ceux alimentés avec des pommes de terre ou des carottes. L'action de l'âge s'expliquerait par une utilisation complète de la chaux ingérée chez les jeunes ; des lapins de 16 à 1800 grammes, nourris avec des aliments additionnés de calcaire, n'ont pas présenté d'athérome.

La question de race aurait également un rôle ; d'après Külbs, les lapins français réagiraient à de plus petites doses que les lapins allemands.

Malgré toutes ces considérations, la variabilité des lésions obtenues par des doses identiques, chez des animaux vivant côte à côte, soumis au même régime et aux mêmes variations atmosphériques, est impossible à expliquer ; une question de résistance individuelle seule peut être invoquée.

Mode d'injection. — La voie de beaucoup la meilleure pour réaliser l'athérome expérimental est la voie sanguine ; nous verrons pourtant que d'autres peuvent être utilisées avec succès. Les injections sont faites dans les veines de l'oreille ; chez le lapin deux gros troncs cheminent le long des bords, un autre suit l'artère médiane ; mais on pourra se servir encore de toutes les collatérales, qu'il sera facile de rechercher par transparence. Nous avons employé dans nos expériences l'adrénaline Clin en solution au 1/1000. Il est indispensable pour faire l'injection, d'attacher les animaux sur une planche spéciale, car le passage du liquide est parfois douloureux et provoque un mouvement de

recul brusque du lapin qui fait sortir l'aiguille du vaisseau ; il est bon de refouler du côté du cœur, en pinçant l'oreille entre les doigts, le liquide injecté, pour qu'il n'en ressorte point par la plaie ; nous ne pratiquons pas en effet de cautérisation au niveau de la piqure, pour pouvoir utiliser les veines plus longtemps. L'injection faite avec toute l'asepsie nécessaire n'est suivie d'aucun accident inflammatoire, mais seulement parfois de thromboses veineuses.

On voit quelquefois se produire, immédiatement après l'opération, des accidents aigus dus à l'action toxique de l'adrénaline ; nous les avons observés sur deux lapins au début de nos expériences et cela malgré de faibles doses (3 gouttes d'adrénaline). L'animal pousse quelques cris, bondit deux ou trois fois, puis tombe sur le flanc, présente quelques mouvements spasmodiques des membres et meurt dans l'espace de trois à cinq minutes.

Ces faits sont bien décrits par les auteurs qui ont étudié l'adrénaline (Josserand), ou la question de l'athérome ; Josué, Fischer, Scheidemandel les ont signalés ; Külbs a tué de cette façon 10 de ses animaux, et parfois seulement à la septième ou à la dixième injection. Scheidmandel les rapporte à la pénétration d'air dans les vaisseaux ; nous croyons, avec la plupart des auteurs, à une action toxique de l'adrénaline, agissant probablement par hypertension ou par paralysie du centre respiratoire ; nous avons observé en effet plusieurs fois le passage involontaire de petites bulles d'air dans les veines des lapins, sans qu'il en résultât jamais aucun accident.

La toxicité de l'adrénaline a été mesurée par Lesage, chez plusieurs animaux; elle serait de 0 millgr. 1 à 0 millgr. 2 par kilog. (c'est-à-dire 2 à 3 gouttes de la solution au 1/1000) chez le chien, le lapin et le cobaye, de 5 à 8 dixièmes de milligrammes par kilogramme chez le chat. D'ailleurs les animaux inoculés présentent une tolérance de plus en plus marquée; sur quelques-uns des nôtres, nous avons pu constater, au moment de les sacrifier, qu'ils supportaient, sans en être incommodés, une dose massive d'un demi ou un centimètre cube d'adrénaline. Signalons en passant ce fait, que les animaux ne maigrissent pas en général, au cours des expériences.

Les altérations athéromateuses apparaissent parfois à la suite des injections avec une rapidité surprenante; nos lapins 24 et 25, après neuf à onze jours, ayant reçu 16 à 19 gouttes d'adrénaline, présentaient déjà des lésions manifestes; Rzentkowski aurait observé une plaque d'athérome après deux injections de 3 gouttes, Erb après une seule, Kalamkarov après quatre.

Aussi quelques auteurs se demandent-ils si l'athérome n'existerait pas déjà dans ces cas avant toute injection, et si l'adrénaline n'aurait pas seulement pour résultat d'accroître ces lésions. Rzentkowski, Kaiserling auraient noté chacun un cas de cet athérome spontané; Kalamkarov sur 30 lapins neutres aurait observé trois fois ces altérations aortiques. Nous avons nous-même examiné soigneusement à ce point de vue l'aorte de 18 lapins, servant à des expériences diverses au laboratoire de médecine expérimentale, savoir :

6 lapins neutres.

3 ayant ingéré deux à quatre fois par mois pendant six mois 1 cc. de culture de tuberculose atténuée,

2 lapins morts en quelques jours de staphylo et streptococcie,

2 lapins sacrifiés deux jours après injection de tuberculose,

1 lapin mort huit jours après l'injection de 1/2 cc. de tuberculose homogène dans le sang,

2 lapins inoculés neuf fois en deux mois sous la peau avec un 1/4 de cc. de tuberculose homogène, et tués cinq mois après,

2 lapins inoculés en août 1906, l'un avec 20 milligrammes, l'autre avec 10 milligrammes d'une culture de tuberculose homogène riche en bacilles; ces lapins ont présenté tous deux des manifestations articulaires chroniques multiples, et l'un d'eux (obs. XL) avait une rate énorme.

De ces dix-huit animaux, les dix-sept premiers ne montraient aucune lésion de l'aorte. L'un des deux derniers (obs. XL) présentait deux petites plaques athéromateuses nettes sur la crosse.

Nous croyons donc que ces lésions spontanées d'athérome sont très rares chez les lapins, au moins dans nos régions; leur existence exceptionnelle ne modifie pas les résultats des expériences.

B. SIÈGE ET ASPECTS MACROSCOPIQUES DES LÉSIONS

Les altérations de l'athérome expérimental peuvent siéger sur toute la longueur de l'aorte et même se poursuivre quelquefois sur ses branches; mais lorsqu'on

examine des aortes légèrement touchées, on constate qu'il existe des points de prédilection : la crosse est la partie du vaisseau le plus souvent altérée, particulièrement sur une longueur de 1 centimètre au-dessus des valvules; cependant, dans quelques cas, l'aorte abdominale, ou plus exactement la région correspondant à l'orifice des branches gastriques, mésentériques et rénales, est seule atteinte ou présente le maximum des lésions; c'est ce qu'on observe par exemple dans les expériences 2, 4, 6, 9 de Feuillé, chez le lapin 4 de Hedinger et chez un des animaux de Rzentkowski; on trouvera plus loin le détail de ces observations. Parmi nos lapins, les numéros 23, 30 et 31 présentaient des altérations localisées exclusivement à cette région sous-diaphragmatique du vaisseau; chez les numéros 11 et 27, l'athérome prédominait en ce même point.

L'aspect macroscopique des lésions varie un peu suivant le degré de celles-ci :

Au début, on constate l'existence de petites plaques dont la dimension varie d'un point surélevé à celui d'une tête d'épingle en verre; cette petite plaque a une consistance dure, elle est un peu plus jaune que le reste de la paroi du vaisseau qu'elle surplombe; lorsqu'elle atteint des dimensions suffisantes, son centre se déprime en godet; on note souvent l'association à cet élément de deux ou trois autres beaucoup plus petits, l'ensemble formait une lésion ovalaire très bien délimitée.

Il existe également parfois, au début, de simples épaissements diffus ou limités de la paroi vasculaire; en général, l'endartère présente à leur niveau une sorte

de plissement, elle est comme gaufrée, surtout lorsqu'on l'examine à jour frisant, ce qui permet de reconnaître la lésion. Quelquefois, les plaques présentent une surface régulièrement cannelée.

Mais les altérations le plus souvent observées, ce sont les grandes plaques nettes, généralement associées en série. L'aspect typique d'une plaque ovale est le suivant : au centre, une zone rectangulaire, déprimée en cupule et à bords surélevés par rapport à la paroi vasculaire ; puis une série d'éléments semblables, de plus en plus petits à mesure qu'on s'éloigne du centre vers les deux extrémités ; enfin, au bout de cette chaîne, des taches punctiformes mais toujours bien délimitées. Il existe ainsi une dépression ovale allongée, dont l'aspect rappelle assez celui d'un canot à bords relevés, à centre déprimé et divisé par une série de crêtes transversales, comme l'est la face interne d'une barque. Les bords eux-mêmes peuvent d'ailleurs supporter quelques petites plaques en chapelet. Lorsque la lésion présente cette intensité, elle offre une consistance dure, puis cartilagineuse et même calcaire et devient très cassante.

Enfin la plaque se creuse et présente parfois jusqu'à 3 centimètres de long, 1 de large et 1 à 2 millimètres de profondeur ; elle est alors nettement visible à la face externe du vaisseau, sous forme d'une bosselure rigide au toucher.

Dans les lésions maxima que nous avons observées, on constate que l'aorte forme un tube résistant et bosselé, ne s'affaissant pas comme chez les animaux sains ; lorsqu'on ouvre le vaisseau avec des ciseaux, on sent

que l'on coupe un tissu induré, et l'on éprouve, de distance en distance, une légère résistance due aux calcifications. La surface de l'aorte forme alors en général, de l'orifice jusqu'au niveau des artères rénales, une nappe tomenteuse, où les plaques surélevées s'entremêlent aux excavations cupuliformes ou anévrysmatiques; c'était le cas, par exemple, d'un de nos animaux (mâle, châtré n° 2); on sentait chez lui, à l'origine de l'aorte et sur les bords du vaisseau sectionné, des arêtes calcaires accrochant la pulpe du doigt, analogues à celles qu'on observe souvent sur les sujets athéromateux.

Dans quelques cas aussi, des anévrysmes disséquants ont été signalés; nous n'en n'avons pas observés, ne cherchant pas à produire les lésions aortiques au maximum; en tout cas aucune rupture complète du vaisseau n'est relevée dans les diverses observations.

C. ÉTUDE HISTOLOGIQUE

De nombreux auteurs ont examiné quelques-unes des lésions obtenues au cours de leurs expériences : Gouget, Løper, Pearce et Stauton, Lissauer, Hedinger, Fischer, etc.; mais ce sont surtout Josué, Scheidemandel et Külbs qui ont étudié cette question.

Avant d'examiner les altérations qui se produisent sur l'aorte des animaux injectés, nous rappellerons quelques points spéciaux sur lesquels Josué a bien attiré l'attention : chez le lapin normal, comme chez l'homme, l'aorte comprend trois tuniques : l'endartère, une couche moyenne musculo-élastique, à laquelle se

rattache la limitante élastique interne, enfin une couche externe, l'adventice. Or, tandis que l'endartère chez l'homme est formée par une couche épaisse d'éléments élastiques et musculaires, chez le lapin elle est très mince, et l'endothélium semble reposer directement sur la limitante élastique interne.

Voyons quelles sont les modifications que subissent les différentes couches à la suite d'injections d'adrénaline. Les altérations portent principalement sur l'endartère et la zone moyenne.

a) *Endartère*. — Au niveau des points malades du vaisseau, l'endartère est considérablement épaissie (Külbs), au point que Scheidemandel parle de végétations endothéliales. Cet épaississement est formé, d'après Josué, par une série de fibrilles élastiques tantôt ondulées, tantôt étalées; lorsque les lésions sont plus avancées, ces fibres sont très serrées les unes contre les autres; elles semblent provenir du dédoublement des lames élastiques de la tunique moyenne; par endroits elles s'enflent et se rompent (Pearce et Stauton); on peut trouver dans leur intervalle des dépôts calcaires.

L'endothélium n'offre pas d'altérations (Ziegler).

b) *Couche moyenne*. — Les cellules musculaires de la couche moyenne dégénèrent; elles présentent un état vacuolaire, une dégénérescence graisseuse (Josué), une nécrose (Lissauer); par places elles sont gonflées, forment une masse rigide, incolore, se colorant un peu par l'hématéine, contenant des noyaux tuméfiés, ce

qui donne par endroits sur les coupes l'aspect de plaques cartilaginiformes (Josué).

Les fibres élastiques subissent aussi d'importantes lésions : elles s'allongent, perdent tout d'abord cet aspect sinueux qu'elles présentent habituellement ; on les trouve tassées les unes contre les autres, laissant entre elles des intervalles, des fentes (Scheidemandel) ; puis elles deviennent granuleuses, et finissent par présenter des interruptions sur une portion plus ou moins grande de leur trajet ; elles conservent pourtant très longtemps leur colorabilité (Lissauer). Ces foyers dégénèrent alors en masses hyalines amorphes présentant vis-à-vis de l'acide sulfurique les réactions de la substance calcaire, et autour desquels on note de la dégénérescence des fibres musculaires, ainsi qu'une irritation et une multiplication des noyaux cellulaires (Külbs).

D'après Ziegler et Lœper, la calcification se ferait sur des fibres musculaires lisses normales ou altérées, par un trouble de nutrition spécial du tissu artériel, ne frappant pas les artérioles des viscères, se produisant plus facilement chez les lapins et les bovidés.

Nous signalerons aussi l'absence de lésions des vasa vasorum (Josué, Külbs, Hedinger), que Martin invoquait pour expliquer les lésions d'athérome.

c) *Adventice*. — L'adventice ne présente pas de modifications, d'après les examens de Lissauer, Külbs, Hedinger.

Nature des lésions expérimentales. — D'après les auteurs allemands, les lésions obtenues avec l'adréna-

line chez le lapin sont très spéciales et différentes de l'athérome et de l'artério-sclérose (Scheidemandel, Lissauer, Hedinger). Ces deux derniers les comparent aux calcifications trouvées par Mönckeberg dans la tunique moyenne des artères périphériques, et surtout aux petites nécroses décrites par Bendasch dans la tunique moyenne de l'aorte des syphilitiques, ou encore à l'angiosclérose dite névropathique.

Mais les auteurs français, Gouget, et surtout Josué, insistent sur l'identité de l'athérome expérimental et de l'athérome humain; dans les deux cas on constate une lésion dégénérative d'un tissu musculo-élastique; le siège des lésions n'est différent qu'en apparence : chez l'homme, elles sont surtout localisées aux couches profondes de la tunique interne, car chez lui l'endartère est très épaisse et formée d'éléments conjonctivo-élastiques; chez le lapin, au contraire, les altérations portent surtout sur la tunique moyenne. D'ailleurs, les distinctions entre ces deux tuniques est un peu factice, comme le montre Josué, la limitante élastique interne pouvant se rattacher à l'une ou à l'autre; il vaudrait mieux les considérer comme formant par leur union une seule couche musculo-élastique, et dans ce cas l'analogie entre les lésions humaines et expérimentales est très manifeste.

Nous terminerons enfin cet exposé par quelques considérations sur les lésions viscérales observées à la suite des injections : calcifications dans les branches de l'aorte, sous-clavières, carotides, iliaques (Biland); lésions artérielles du rein et des coronaires (Løper); hypertrophie du cœur constante à la suite d'injections d'adrénaline, etc.

Enfin, Scheidemandel a fait une longue étude des lésions viscérales proprement dites, infarctus pulmonaires, endartérite de l'artère pulmonaire, foyers apoplectiques cérébraux (Hedinger), etc.

D. RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX DES INJECTIONS D'ADRÉNALINE

Nous exposerons dans ce chapitre la série de travaux qui prouvent l'action certaine de l'adrénaline sur les vaisseaux. Afin de bien préciser les faits et pour faciliter des recherches ultérieures, nous donnerons au moins en résumé les diverses observations des auteurs.

Les premières sont celles de Josué (Soc. biol., 21 nov. 1903) :

Il expérimentait sur des lapins de plus de 2 kilogrammes; il injectait tous les deux jours quelques gouttes de solution au 1/1000.

Lapin 1. — Lapin ayant reçu en cinq semaines 33 gouttes.

Dans l'aorte thoracique, plaque de 10 millimètres de long sur 2 de large; petite plaque arrondie à la partie supérieure de l'aorte abdominale.

Lapin 2. — En quarante jours, 48 gouttes.

Six plaques calcaires sur l'aorte, dont une de 1 centimètre et demi de long.

Lapin 3. — En trois mois, 60 gouttes.

Lésions athéromateuses intenses, petite dilatation anévrysmatique en un point, deux plaques à l'origine de l'aorte, cinq à la partie moyenne du vaisseau, une à sa partie terminale.

L'injection sous-cutanée de grande quantité d'adrénaline resterait sans action, d'après l'auteur.

Lœper, à la Société de biologie du 21 novembre 1903, apportait le cas suivant :

Un lapin de 2,300 grammes, ayant reçu en sept semaines 148 gouttes d'adrénaline dans les veines, présentait un cha-pelet de cinq ou six éléments athéromateux sur la crosse et la portion thoracique de l'aorte.

Au Congrès de Leipzig, en 1904, Erb relatait le résultat d'expériences qu'il avait entreprises avec Nissl.

Il injectait tous les deux jours 0 cc. 1 d'adrénaline au 1/1000, suivant les données de Josué.

Lapin 1. — Tué après 10 injections, montrait une petite zone de la grosseur d'une tête d'épingle, légèrement épaissie et calcaire.

Lapins 2 et 3. — Tués après 22 et 23 injections : épaississements diffus ou cannelés, élevures circonscrites en forme de bosse, dépressions calcifiées en forme d'écuelle.

Lapin 4. — Injection quotidienne à dose progressivement croissante de 0 cc. 2 à 1 cc. de solution au 1/1000 : paralysie du train postérieur et fort amaigrissement; sur toute l'aorte, nombreuses dépressions à contours irréguliers, de la grosseur d'une lentille à un haricot, à paroi résistante, de coloration blanche; plaques calcaires nombreuses plus ou moins grandes, épaississements diffus.

Dans le cours de l'année 1904, Rzentkowski publiait le résultat de quelques expériences :

Il injectait tous les deux jours 3 gouttes d'adrénaline au 1/1000 (Parke, Davis et C^{ie}) dans 1/2 cc. d'eau stérilisée.

Lapin 1. — Injection de 33 gouttes, du 16 décembre 1903 au 2 février 1904; amaigrissement très marqué. A l'autopsie, long épaississement en bande, ressemblant à une cautérisation, à la hauteur de l'artère rénale; plaque elliptique déprimée de couleur opaline, de 3 à 4 millimètres de long.

Lapin 2. — 24 injections (72 gouttes). Pas de lésions aortiques.

Lapin 3. — 46 injections : sur l'aorte thoracique, une dizaine de petites plaques; au-dessous, dépressions elliptiques de 2 à 3 millimètres de diamètre; légères opacités sur l'aorte abdominale.

Lapin 4. — 3 injections : petites plaques calcaires innombrables sur la crosse aortique.

Enfin, en décembre 1904, Baylac et Albarède présentaient à la Société de biologie les observations suivantes :

Obs. 1. — Lapin de 2,030 grammes. Seize injections en 22 jours, soit 1 milligr. 28. Tout le long de l'aorte, nombreuses plaques athéromateuses, en gâteau de miel, de consistance calcaire; quelques-unes forment de petites cavités anévrysmatiques.

Obs. 2. — Lapin de 2,030 grammes. Douze injections en 30 jours, soit 1 milligr. 52. Au niveau de la crosse, quelques plaques jaunâtres de petites dimensions; sur la portion diaphragmatique existe une plaque athéromateuse de 1 cent. 1/2 de longueur sur 2 millimètres de largeur; enfin au niveau des artères rénales siège une dilatation anévrysmale, fusiforme, longue de 4 centimètres et à parois irrégulières.

Obs. 3. — Lapin de 2,400 grammes. Vingt et une injections en 43 jours, d'environ 2 milligrammes. Trois plaques dures et calcaires, une à 6 centimètres environ des valvules sigmoïdes; une au-dessus, un peu plus grande, en fer à cheval; une autre, plus volumineuse encore, au niveau des artères rénales.

Obs. 4. — Lapin de 2,130 grammes. Injections pendant 84 jours; l'animal a reçu 2 milligrammes 58. Nombreuses plaques gaufrees, irrégulières, de consistance dure; à 3 centimètres au-dessus des valvules sigmoïdes, dépression ova-

laire très nette, à fond irrégulier, présentant elle-même une série de petites cavités cupuliformes et ayant 1 centimètre de hauteur sur 5 millimètres de largeur.

Obs. 5. — Lapin de 1,900 grammes. Injecté pendant 26 jours avec de la « rénaline française » (2 milligrammes). Quelques plaques d'athérome saillantes, dures, irrégulières, disséminées sur toute la hauteur de l'aorte.

Tous les animaux ont présenté une augmentation de poids allant de 10 à 400 grammes. Les auteurs d'après leurs tracés ne croient pas à une accoutumance des lapins à l'adrénaline.

Les travaux sur la question se multiplièrent dans le cours de l'année 1905, avec Fischer, Braun, Külbs, Pearce et Stauton, Lissauer, Scheidemandel, Pic, Bonnamour et Feuillé, Hedinger.

Fischer, au début de l'année 1905, faisait connaître le résultat d'expériences entreprises sur une série de lapins ; il se servait d'une solution d'adrénaline au 1/1000, commençait par 0 cc. 2, et élevait progressivement la dose à 1 et 2 cc. L'aorte de ces animaux montrait de multiples plaques blanches et des dépressions circonscrites.

Au Congrès de médecine interne à Wiesbaden (1905), l'auteur présentait le résultat d'injections d'adrénaline et de suprarinine ; il obtenait les mêmes lésions aortiques, mais pas d'effets par les injections sous-cutanées.

Braun observait sur un lapin, après injections de 15 gouttes d'adrénaline en cinq fois, des plaques ostéoïdes dans la tunique moyenne de l'aorte.

Pearce et Stauton répétaient cinq à six fois par jour, chez un lapin, une injection de 2 à 3 gouttes ; après dix

ou douze jours, il ne constatait que des lésions microscopiques.

Max Lissauer utilisait des doses croissantes d'adrénaline au 1/1000 de 0 cc. 1 à 1 cc. Il trouvait à l'autopsie des dépressions en bande ou en anneau sur la tunique interne de l'aorte, plus intenses dans la partie supérieure du vaisseau. Il en fit une étude microscopique soignée et reconnut les lésions habituelles dont nous avons parlé précédemment.

Küls publia dans les *Archives de pathologie expérimentale et de pharmacologie*, le 18 juillet 1905, un très important travail sur l'action de l'extrait de surrénales ; il employait l'adrénaline Park, Davis et C^{ie}, au 1/1000, et la suprarinine Höchster au 1/1000. Voici les expériences concernant l'injection intraveineuse.

a) Adrénaline.

Lapins 1 à 6. — 0 cc. 1 à 0 cc. 5. Morts après l'injection.

Lapin 7. — 1 cc. 25 en 5 injections. Pas de lésions aortiques.

Lapin 8. — 2 cc. 5 en 10 injections. Petites opacités ovales sur la crosse, excavées, de 1 à 2 cent. de long.

Lapin 9. — 3 cc. 5 en 7 injections. A vécu 21 jours. Calcification assez considérable, plaques rectangulaires excavées sur toute l'aorte.

Lapin 10. — 4 cc. 1 en 16 injections. Survie 32 jours. Calcifications importantes et dépressions anévrysmatiques.

Lapin 11. — 5 cc. en 16 injections. Survie 16 jours. Anévrysme de 1 cc. 1/2 sur la crosse ; sur l'aorte descendante, petits épaississements cannelés ; plaques excavées rectangulaires sur toute l'aorte.

Lapin 12. — 12 cc. 8 en 31 injections. Survie de 62 jours. Anévrysme disséquant, plaque allongée calcifiée sur la crosse, plusieurs petites plaques sur l'aorte descendante.

b) Suprarénine.

Lapin 13. — 3 cc. 4 en 16 injections. Survie de 16 jours. Calcification étendue, excavation elliptique.

Lapin 14. — 5 cc. 1 en 18 injections. Survie de 18 jours. Calcification et épaississements modérés.

Lapin 15. — 7 cc. 8 en 22 injections. Survie de 22 jours. Calcifications importantes jusqu'à la bifurcation; un petit anévrysme au-dessus des valvules aortiques.

Lapin 16. — 10 cc. 9 en 59 injections. Survie de 177 jours. Plaques calcifiées passablement étendues, avec dépression anévrysmatique; anévrysme plus grand sur la portion ascendante.

Scheidemandel, en août 1905, a publié sur l'athérome expérimental un travail important, surtout au point de vue histologique : il injectait d'abord de l'adrénaline Takamine, puis Epizenan-Beyk et de la paranéphrine, substances qui présentent la même action chimique et anatomo-pathologique; doses de 3, puis 6 et 8 gouttes diluées dans 0 cc. 5 de solution physiologique. Quelques lapins succombèrent par convulsions et œdème aigu; 4 par lésions pulmonaires. Restaient 16 lapins qui furent tués après un temps variant de 2 à 110 jours. Chez la plupart, lésions aortiques, caractérisées par des épaississements cannelés ou annelés, avec dilatations anévrysmatiques, plaques calcaires, formant comme de petites chaînes de perles.

Hedinger se servit dans ses expériences d'adrénaline Davis, Parke et C^{ie} au 1 ‰ diluée dans de l'eau stérilisée; il y ajouta chez quelques animaux des injections sous-cutanées d'hémostasine au 1 ‰.

Lapin 1. — 30 injections de 3 gouttes. Amaigrissement de 80 grammes. Épaississements de la crosse et de l'aorte abdominale.

Lapin 2. — Du 26 août au 19 janvier, environ 72 injections de 3, 4 puis 6 gouttes. Pas de lésions vasculaires même microscopiquement.

Lapin 3. — Injecté dans les veines, du 26 août au 17 février d'abord 15 fois avec 3 gouttes, 3 fois avec 4-6, 42 fois avec une dose croissante de 10 à 20 gouttes; du 23 janvier au 9 mars, on fait des injections quotidiennes de 1 à 2 cc. d'hémostasine sous la peau.

Le 23 janvier, elle mit bas quatre petits morts, ne présentant pas de lésions aortiques. A l'autopsie on constatait une plaque de 2 mill. de long, surélevée avec un centre en godet; au-dessus une deuxième plaque longue de 1 mill. avec deux petits godets.

Lapin 4. — 30 injections de 2, 4 puis 6 gouttes d'adrénaline; puis 9 injections quotidiennes de 1 cc. Plaques multiples et excavations sur la crosse aortique et sur la portion thoracique; les lésions capitales siègent à l'origine de l'aorte abdominale (longues plaques déprimées, dont la plus grande a 8 mill. de long).

Lapin 5. — Du 7 novembre 1904 au 5 janvier 1905, 30 injections de 2, 4 puis 6 gouttes d'adrénaline; puis injections quotidiennes de 10, 16 et 20 gouttes; à partir du 23 janvier, injections d'hémostasine dans le sang et sous la peau; on cesse les injections le 14 mars. Pas de lésions aortiques.

Lapin 6. — 13 injections environ, de 2 à 4 gouttes d'adrénaline. Rien à l'autopsie.

Ces expériences d'Hedinger sont intéressantes, car elles montrent combien certains lapins sont résistants vis-à-vis de doses considérables d'adrénaline.

Dans le courant de l'année 1905 ont été faites à Lyon des expériences intéressantes par MM. Pic et Bonnamour; les résultats sont réunis dans la thèse de Feuillé. Voici ceux qui se rapportent aux injections d'adrénaline :

Exp. 1. — L'auteur a pris deux lapins pesant l'un 1 kil. 220, l'autre 1 kil. 300 ; ils ont reçu 42 injections de solution d'adrénaline à 1/1000, dans l'espace de trois mois et demi, à raison de 1 à 3 gouttes chaque fois. A l'autopsie, aucune lésion du côté ; l'aorte, les capsules surrénales étaient normales. Le poids était, à la mort, de 1 kil. 870 pour le premier, et de 2 kil. 265 pour le second.

Exp. 2. — Un lapin de 1 kil. 925 reçoit 35 injections d'adrénaline en quatre mois, à raison de 3 à 4 gouttes chaque fois. A l'autopsie, les organes ne présentent rien de particulier ; les surrénales ne sont pas augmentées de volume ; l'aorte est pâle et apparaît dilatée, surtout dans sa partie abdominale et jusqu'à sa bifurcation ; elle est dure et bosselée ; le doigt passé à l'extérieur sent nettement des zones dures. A l'ouverture, on constate un grand nombre de plaques calcaires, réunies par groupes, surtout dans la portion abdominale, où elles sont presque confluentes. La crosse et les valvules aortiques n'ont rien. Le poids était, à la mort, de 3 kil. 085.

Exp. 3. — Lapin pesant 2 kil. 050. Dans l'espace de quatre mois et demi, 55 injections d'adrénaline, en allant progressivement de 3 à 10 gouttes par injection. A l'autopsie, l'aorte est saine dans ses portions thoracique et abdominale, mais au niveau de la crosse, on remarque, à 1 cent. 1/2 au-dessus des valvules aortiques, deux plaques gaufrées, calcaires, dures au toucher. Elles ont un diamètre d'environ 3 ou 4 millimètres et semblent formées par la réunion de plusieurs petites. Vers l'ouverture des carotides, deux petites plaques de 1 millimètre, dures et calcaires. Poids à la mort : 2 kil. 925.

Exp. 4. — Deux lapins pesant, l'un 2 kil. 465, l'autre 2 kil. 220 ; injection, tous les jours, de 3 gouttes d'adrénaline, répétée 2 à 4 fois par jour, à une demi-heure ou trois quarts d'heure d'intervalle, soit 13 injections en six jours. A l'autopsie, l'aorte du premier lapin est dépolie sur la face interne, au niveau de la crosse ; la portion abdominale nous présente deux groupes de petites plaques athéromateuses de la grosseur d'un grain de mil ; l'aorte du deuxième lapin

est dépolie aussi au même niveau et présente, en un point de sa portion abdominale, une petite plaque de la même grosseur que les précédentes.

Exp. 7. — Lapine en lactation, pesant 2 kil. 960. On a pratiquée 8 injections de $1/2$ cc. d'extrait aqueux de capsules surrénales tous les deux jours; l'animal a mal supporté les injections à cause des petits qu'elle allaite: elle meurt avec une parésie complète du train postérieur, de l'exophtalmie, trois semaines après le début de l'expérience. A l'autopsie, l'aorte présente, au-dessus des valvules aortiques, une petite plaque blanche allongée; sur la crosse, deux plaques jaunâtres arrondies, à la partie supérieure de l'aorte thoracique, une plaque plus grande; à la partie inférieure, deux petites du volume d'un grain de mil. Le poids était, à la mort, de 2 kil. 560.

Enfin, au mois de janvier 1907, Kaiserling a publié le résultats d'expériences faites à l'Institut pathologique de l'Université de Berlin, avec la suprarénine hydrochlorique de Höchst (solution au 1 ‰).

Sur 8 lapins, 2 moururent après la première injection; il conseille de commencer par une goutte et d'arriver rapidement aux doses fortes de 2 cc. à 2 cc. 6. Chez le lapin 3, qui reçut 38 injections (14 cc.), en quarante-quatre jours, il constatait deux déchirures de l'aorte, dont une thoracique, l'autre sous-diaphragmatique. Chez le lapin 7, après 66 injections en quatre-vingt-quatorze jours, soit 19 cc. 3, on ne constatait qu'une dilatation avec amincissement des parois de l'aorte.

Pendant l'année 1906 nous signalerons les tentatives de production d'athérome faites par Biland avec la suprarénine hydrochlorique de Höchst au 1 ‰. Ce produit fut injecté seul à 8 lapins.

Lapin 1. — 30 injections de 3 à 50 centièmes de milligrammes. Survie 5 semaines. Pas de lésions.

Lapin 2. — 34 injections de 20 à 50 centièmes de milligrammes. Survie de 6 semaines. Quelques petites calcifications de l'aorte thoracique.

Lapin 3. — 38 injections de 0 milligr. 2 à 0,7. Survie 10 semaines. Dans l'aorte thoracique et abdominale, 2 anévrysmes parallèles avec calcifications. Légère altération des vaisseaux périphériques.

Lapin 4. — 60 injections de 0 milligr. 2 à 0,7. Survie de 2 semaines. Pas de lésions.

Lapin 5. — 60 injections de 0 milligr. 2 à 0,8. Sur la crosse et l'aorte thoracique, petites calcifications; dans l'aorte abdominale, plusieurs anévrysmes allongés avec plaques calcaires.

Lapin 6. — 54 injections de 0 milligr. 1 à 0,5. Survie de 9 semaines. Plaques calcaires surélevées sur l'aorte ascendante et la crosse.

Lapin 7. — 4 injections de 0 milligr. 1 à 0,5 pendant 4 jours, sans résultat.

Lapin 8. — 58 injections de 0 milligr. 0,5 à 0,5. Survie de 8 semaines. Pas de lésions aortiques.

Lapin 9. — 60 injections de 0 milligr. 0,5 à 0,5. Survie de 8 semaines 1/2. Une série de dépressions anévrysmales sur l'aorte thoracique, avec calcifications.

Lapin 10. — 57 injections de 0 milligr. 0,5 à 0,5. Survie de 8 semaines 1/2. Sur l'aorte thoracique, anévrysmes de 12 mill. de long avec plaques calcaires.

L'auteur a donc pu produire avec cet extrait des lésions aortiques importantes, comme avec l'adrénaline; mais des doses plus élevées sont nécessaires.

E. MODE D'ACTION DE L'ADRÉNALINE

Tous les faits ci-dessus réunis montrent l'action évidente de cette substance dans la production de l'athérome ; celle-ci peut s'expliquer par divers mécanismes :

1° *Théorie purement mécanique.* — Elle s'appuie sur l'action vaso-constrictive et hypertensive qui est la propriété principale de l'adrénaline et des extraits de surrénales. Scheidemandel invoquait déjà le rôle de l'hypertension : bien que l'élévation de la pression soit passagère, elle est cependant telle, par sa répétition, que la limite d'élasticité du vaisseau peut être dépassée, d'où les déchirures et les dépressions anévrysmatiques. Josué avait déjà, à ce point de vue, mesuré la tension artérielle chez des lapins ; au lieu de 90 milligr. de mercure, il notait 120 à 130 milligr. après 112 injections d'adrénaline, 130 milligr. chez un autre animal après 40 injections, 110 chez un troisième, après 35 injections. Feuillé, à la suite de ses expériences, n'obtenant d'athérome qu'avec des substances agissant sur la pression artérielle, se rattache aussi à cette théorie.

Contre cette action purement mécanique, une série de faits peuvent être invoqués : Lissauer a montré qu'avec des injections longtemps prolongées de caféine, qui élève pourtant beaucoup la pression artérielle, on ne produit pas d'athérome ; Loeb et Githens avaient fait la même constatation avec la pyrocatéchine, agent très voisin de l'adrénaline au point de vue chimique et très hypertensif. Braun, empêchant l'action mécanique de l'adrénaline par injection simultanée de trinitrine,

a pourtant réussi à produire de l'athérome. Fischer a obtenu les lésions aortiques avec des substances très diverses, acides chlorhydrique, lactique, phosphorique, avec le digalène. Biland, étudiant la pression de ses lapins avant de les sacrifier, constata que l'effet hypertensif de chaque injection diminue rapidement, lorsqu'elles sont répétées ; il observa une absence de relation évidente entre la pression artérielle et les lésions athéromateuses constatées à l'autopsie.

Ce sont tous ces faits contradictoires qui ont donné naissance à la seconde théorie :

2° *Action toxique.* — L'adrénaline n'agirait pas mécaniquement, mais comme poison, et c'est à son action toxique spéciale que sont dues les lésions athéromateuses. L'hypertension produite par l'adrénaline serait en effet très passagère (Furth, Moore et Purniton, Gerhard).

Cette pathogénie a rallié de nombreux partisans qui invoquent le rôle prédominant, sinon exclusif, de l'intoxication : Sturli, Hedinger, Fischer et Lardwig, Lœper, Léo Loeb et Fleisher, Külbs, par exemple.

L'action du poison est-elle directe sur les fibres musculaires ou élastiques de la tunique moyenne, ou bien se fait-elle sentir primitivement sur les vasa vasorum ? La question est posée, mais non résolue.

Cette théorie toxique, comme l'a montré Külbs, n'explique pas le fait suivant : le poison nécrosant n'agit à peu près que sur l'aorte, il respecte toujours le vaisseau où on l'injecte, et presque toujours les branches de l'aorte et les artères viscérales.

On voit la difficulté du problème soulevé par ces deux groupes de théories. Il semble qu'actuellement on en soit encore réduit à invoquer l'action combinée des deux facteurs, l'un ou l'autre prédominant suivant la substance injectée.

F. PRODUCTION DE L'ATHÉROME PAR INJECTIONS D'ADRÉNALINE DANS LA TRACHÉE OU SOUS LA PEAU

Plusieurs auteurs ont cherché à savoir si la pénétration de l'adrénaline par d'autres voies que la voie sanguine donnerait naissance aux mêmes lésions.

1° *Voie trachéale.* — Külbs, le premier, essaya les injections dans la trachée. Il faisait une piquûre à 1 centimètre au-dessous du larynx, à travers la paroi trachéale; la mobilité de la canule lui montrait qu'il avait bien atteint le but. Il injectait l'adrénaline Parke Davis et C^{ie} au 1 ‰.

Lapin 17. — 0 cc. 5 en deux fois. Survie de deux jours. Pas de lésions aortiques.

Lapin 18. — 1 cc. 8 en sept fois. Survie de sept jours. Pas de lésions.

Lapin 19. — 3 cc. 4 en 11 injections. Survie de vingt-deux jours. Légère opacité cannelée sur la crosse.

Lapin 20. — 4 cc. 6 en 16 injections. Survie de trente-deux jours. Sur l'aorte ascendante anévrisme calcifié de la grosseur d'un haricot; plusieurs épaississements arrondis ou allongés, déprimés au centre.

Lapin 21. — 14 cc. en 39 injections. Survie de soixante-dix-huit jours. Dans l'aorte, principalement sur la crosse plusieurs zones épaisses et calcaires de 3 millimètres de long; anévrisme étroit de 1 centimètre et demi de long.

L'auteur fait observer que la résorption par le poumon peut être très rapide, et l'injection de très petites doses peut tuer l'animal en quelques minutes.

Les résultats sont analogues à ceux obtenus par voie sanguine, mais plus atténués; le processus est moins étendu, les formes anévrysmatiques plus rares. L'absorption se ferait, d'après l'auteur, surtout par voie lymphatique.

Kaiserling fait observer qu'on peut suivre cette méthode lorsque les veines de l'oreille sont thrombosées; mais il est difficile, d'après lui, d'injecter sûrement dans la trachée, si elle n'a pas été auparavant libérée chirurgicalement; il recommande de faire pénétrer 4 c. c. environ.

2° *Voie sous-cutanée.* — Josué et Fischer n'auraient obtenu aucun succès en suivant cette voie. Külbs l'a expérimentée sur un lapin.

Lapin 22. — 30 cc. en 10 injections d'adrénaline au $\frac{1}{100}$. Survie de 22 jours. Pas de lésions.

Hedinger injectait de l'hémostasine de l'Institut sérothérapique de Berne dans le tissu sous-cutané, à dose de 1 à 2 cc., tous les jours.

Lapin 8. — Injections pendant un mois; le lapin a présenté de la tuberculose pulmonaire. Cinq plaques sur la crosse, deux larges plaques déprimées sur l'aorte thoracique; deux ou trois au commencement de l'aorte abdominale.

Lapin 9. — Injections pendant 36 jours. Au-dessous de la crosse, une plaque de 6 millim. de long sur 2 de large, arrondie, en godet; à 5 millim. au-dessous petite plaque arrondie et déprimée.

Lapin 10. — Mêmes injections. Lésions multiples de l'aorte jusqu'à la bifurcation.

Lapin 11. — Injections pendant 10 jours. Sur la crosse, petites plaques multiples; au-dessous large plaque de 12 millim. de long sur 3 de large; quelques petites sur l'aorte thoracique et abdominale.

Lapin 12. — Injections pendant 35 jours. Petites plaques déprimées, anévrysmatiques, de 1 millim. de diamètre, en série, au milieu de l'aorte thoracique.

Ces expériences sont très intéressantes, puisqu'elles montrent qu'on peut avec un extrait, peut-être plus actif que l'adrénaline, produire de façon presque constante des lésions athéromateuses par voie sous-cutanée.

3° *Injection intramusculaire.* — Külbs a expérimenté cette voie sur deux lapins; l'un d'eux a reçu jusqu'à 21 cc. d'adrénaline sans résultats.

De tout cet exposé nous pouvons donc conclure que les extraits de capsules surrénales et l'adrénaline en particulier produisent certainement des lésions aortiques analogues à celles de l'athérome humain, lorsqu'on se place dans les conditions voulues. Mais il nous faut maintenant étudier ce qui se passe lorsque l'adrénaline agit en même temps que d'autres facteurs, états physiologiques, sécrétions diverses ou substances chimiques surajoutées.

CHAPITRE III

Actions de divers facteurs associés à l'adrénaline.

Nous étudierons tout d'abord dans ce chapitre l'action de la grossesse, de sécrétions diverses génitales et thyroïdienne, de la fatigue; puis l'influence des infections, de la splénectomie et des lésions rénales; enfin le rôle des iodures dans la production de l'athérome.

A. GROSSESSE

Différents auteurs ont eu l'occasion de pratiquer leurs expériences sur des lapines grosses.

La lapine 3 d'Hedinger, bien qu'ayant reçu une soixantaine d'injections d'adrénaline, et ayant mis bas au cours des injections, ne présentait que quelques petites plaques aortiques.

Diverses femelles injectées par Loeb et Fleisher ont présenté une grossesse et un accouchement normaux; les aortes de ces animaux avaient moins de lésions que celles des lapines non grosses.

Un de nos animaux, le n° 14, portait après injection de 60 gouttes d'adrénaline des lésions intenses, légèrement plus marquées que chez les lapins de la même série.

Aucune lésion aortique n'a été signalée dans ces conditions chez les petits.

Il ne nous semble donc pas, d'après ces quelques faits, que la grosseur ait une influence favorisante sur la production de l'athérome.

Dans un cas de Feuillé (n° 7), les injections ont été faites sur une lapine en lactation ; les lésions produites étaient légères.

B. SÉCRÉTIONS GÉNITALES

Lortat-Jacob et Sabaréanu ont étudié l'influence de la castration sur la production de l'athérome.

Ils ont enlevé à des lapins testicules et épидидyme ; ils injectaient tous les deux jours 2 gouttes d'adrénaline Clin au 1/1000. Ils utilisaient deux solutions différentes (*a* et *b*). Ils ont, en outre, soumis aux mêmes injections 7 lapins non châtrés. Voici les résultats obtenus :

1° Lapins témoins :

1. — 2 kil. 260 ; a reçu 17 gouttes (sol. *a*) : deux points athéromateux de la grosseur d'une tête d'épingle.
2. — 2 kil. 200 ; a reçu 44 gouttes (sol. *a*) : pas d'athérome.
3. — 2 kil. 370 ; 18 gouttes (*a*) : traces légères d'athérome.
4. — 2 kil. 350 ; 16 gouttes (*a*) : pas d'athérome.
5. — 2 kil. 075 ; 12 gouttes (de *a*) et 10 gouttes (de *b*) : athérome léger.
6. — 2 kil. 370 ; 10 gouttes (*b*) : athérome très léger.
7. — 2 kil. 300 ; 8 gouttes (*b*) : athérome très intense.

2° Lapins châtrés :

1. — 2 kil. 300 ; 14 gouttes (*a*) : très fort athérome, toute l'aorte thoracique représente un canal rigide.
2. — 2 kil. 320 ; injection de 10 gouttes (*a*) : aorte thoracique totalement athéromateuse.

3. — 2 kil. 320 ; 10 gouttes (a) : aorte fortement athéromateuse ; l'aorte thoracique représente un canal rigide.

4. — 2 kil. 800 ; 10 gouttes (b) : aorte très fortement athéromateuse.

5. — 3 kil. 150 ; 10 gouttes (b) : athérome léger.

6. — 2 kil. 920 ; 8 gouttes (b) : athérome très intense.

Il résulterait donc de leurs recherches que la sécrétion testiculaire empêcherait la production des lésions aortiques. Notre première série d'expériences avait été instituée dans le but d'étudier l'influence de la castration chez les mâles et les femelles sur la production de l'athérome, et de voir si des extraits de testicules et d'ovaires auraient une action neutralisante, *in vitro*, sur l'adrénaline.

Étant donnés les résultats variables dont nous avons parlé au début de ce travail, il est impossible de trancher mathématiquement pareilles questions. Pourtant, il nous semble que la castration ne favorise pas visiblement la production de lésions par l'adrénaline ; en second lieu, cette substance n'est pas neutralisée *in vitro* par les extraits de glandes génitales puisque, malgré la spermine, nous avons obtenu des lésions dans nos deux cas et, malgré l'ovarine, des altérations intenses dans deux cas sur trois.

C. ACTION DE LA SÉCRÉTION THYROÏDIENNE

Lortat-Jacob et Sabaréanu ont recherché l'action de la thyroïdectomie sur la production d'athérome. Voici leurs expériences :

Lapin A. — Poids : 2 kil. 350. Injection dix-sept jours après la thyroïdectomie. L'animal a reçu 90 gouttes d'adrénaline

Clin au 1/1000 en deux mois. Anévrysme disséquant sans athérome.

Lapin B. — Poids : 2 kil. 400. Injection trois jours après la thyroïdectomie de 45 gouttes en trente-trois jours. Pas d'athérome.

Lapin C. — Poids : 2 kil. 310. Mêmes injections que le précédent. Pas d'athérome.

Lapin D. — Poids : 2 kil. 410. Mêmes injections. Sacrifié un mois et demi après la dernière injection. Pas d'athérome.

Lapin témoin, non thyroïdectomisé, soumis aux mêmes injections, a présenté des plaques d'athérome.

Les auteurs concluent de leurs recherches qu'au contraire de la sécrétion testiculaire, la sécrétion thyroïdienne présente une action favorisante sur la production d'altérations aortiques. Ces résultats ont été contestés par Loeb et Githens ; les expériences de ces auteurs, que nous n'avons pu connaître en détail, montreraient que la thyroïdectomie antérieure n'influe pas sur la détermination des lésions.

D. ADRÉNALINE ET FATIGUE

La fatigue musculaire aurait, d'après plusieurs auteurs, une action manifeste sur les modifications cardio-vasculaires immédiates, produites par une injection d'adrénaline. On sait que pour Albanèse, Abelous et Langlois, les capsules détruiraient les substances toxiques produites par le travail musculaire et nerveux ; Batelli a vu, chez des chiens fatigués, la quantité d'adrénaline diminuer progressivement dans les capsules surrénales. Jossierand a constaté expérimentalement chez des chiens le fait suivant : une dose d'adrénaline

suffisant à produire dans l'artère d'un membre une élévation de pression très marquée, est sans effet lorsque ce membre a été électrisé. L'adrénaline serait donc détruite par la fatigue musculaire localisée au point de l'injection. Il nous a paru intéressant de rechercher quelle serait l'influence de ce facteur sur les lésions aortiques chroniques. Pour réaliser la fatigue de nos alpins, M. Arloing a bien voulu nous faire construire une cage analogue aux cages d'écureuil et mue par un moteur électrique ; on y plaçait les animaux deux fois par jour ; après quatre à cinq minutes ceux-ci se laissent rouler, ne font plus d'efforts pour se retenir et l'appareil doit être arrêté. Quatre lapins ont subi ce traitement, tandis que trois servaient de contrôle ; or, trois des premiers présentaient des altérations aortiques en tout comparables à celles des témoins ; le quatrième pourtant portait des lésions considérables. Il semblerait donc que la fatigue, agissant sur l'ensemble de l'organisme, n'a plus aucune action destructive sur la sécrétion surrénale, mais peut-être, au contraire, une action favorisante.

E. RÔLE DES INFECTIONS

Un de nos lapins de la première série ayant présenté des lésions aortiques énormes, en même temps qu'un abcès traumatique d'une patte, nous eûmes l'idée de chercher quelle pouvait être l'influence des infections aiguës associées à l'adrénaline.

Les lapins 16, 17, 18 et 19 ont reçu à deux reprises une injection de staphylocoque, malheureusement trop

virulent; ils sont morts très rapidement, avec des lésions nulles ou légères de l'aorte, moins marquées que celles d'un des témoins, le n° 24.

Les animaux 20, 21, 22, 23 ont été soumis à deux injections d'une culture de vingt-quatre heures de bacilles d'Eberth atténués. Or, de ces quatre lapins, un seul a présenté une plaque aortique, très petite; parmi les témoins, les animaux 24 et 25, qui n'avaient même pas reçu la moitié des injections, avaient déjà des lésions; quant au lapin 26, il présentait une aorte véritablement rayagée par les plaques calcaires.

Il nous semble donc que dans ces expériences, des infections relativement aiguës ont entravé, peut-être en diminuant la réaction des tissus, la production des effets de l'adrénaline.

Parmi les infections chroniques, la tuberculose aurait pour MM. Pic, Bonnamour et Feuillé, une influence favorisante, en diminuant la résistance des animaux. Ils invoquent à l'appui de leur opinion leurs expériences 5 et 6.

EXP. 5. — Lapins pesant 1 kil. 800 et 1 kil. 895, tuberculisés par inoculation sous la peau de fragments de poumon et de foie d'un cobaye mort tuberculeux (nombreux bacilles vérifiés au microscope). Trois semaines après, on pratique 8 injections d'adrénaline, à raison de 3 gouttes chaque fois. A l'autopsie, l'aorte des deux lapins a présenté, sur la portion thoracique inférieure et sur la portion abdominale, une série de 4 à 5 petites plaques dures, à contours irréguliers, rappelant en tous points des plaques athéromateuses. Ces deux lapins ne pesaient pas 2 kilos et la production d'athérome a été favorisée par une diminution de résistance de l'organisme. En effet, un lapin témoin, pesant 2 kil. 730,

sacrifié après 10 injections, ne présentait encore rien d'anormal à l'aorte.

EXP. 6. — Lapin de 2 kil. 970, tuberculisé par l'inoculation de 1 cc. de culture tuberculeuse sur pomme de terre. L'animal a reçu 33 injections en trois mois et demi, à raison de 3 à 4 gouttes chaque fois. A l'autopsie : abcès local, quelques nodules bacillaires aux poumons. L'aorte apparaît pâle et, sur sa face externe, on constate une plaque dans la région abdominale, dure au toucher et bombant extérieurement. A l'ouverture, nombreuses plaques calcaires, groupées dans la portion abdominale. Rien à la crosse, ni aux valvules. Le poids, à la mort, était de 3 kil. 055.

Nous rapprocherons de ce cas notre lapin 40 qui, sans adrénaline, a présenté deux petites plaques très nettes de l'aorte ; cet animal, qui avait reçu une injection de tuberculose atténuée, était sous le coup d'une infection chronique avec synovites multiples. L'examen microscopique de la rate permet d'en confirmer la nature tuberculeuse.

F. SPLÉNECTOMIE

L'influence de la splénectomie est également assez curieuse ; on connaît l'action variable de la rate, tantôt prédisposante, tantôt empêchante, sur diverses intoxications (Montuori, Courmont et Duffau, Nicolas et Beau). Des 4 animaux opérés, 2 sont morts très rapidement, l'un d'eux accidentellement. Or les 2 restants (27 et 28) présentaient des lésions à peu près nulles à côté des témoins, le lapin 26, par exemple, soumis aux mêmes injections. Nous ne pouvons pas conclure de deux cas seulement, mais nous signalons tout au moins

le fait de cette action en apparence favorisante de la rate sur la production des lésions.

Nous ferons observer, d'ailleurs, qu'au cours des injections d'adrénaline, la rate se modifie; elle subit, d'après Lœper et Crouzon, une hypertrophie (4 à 6 gr.). Les follicules sont hypertrophiés, les figures de karyokinèse nombreuses, la réaction des cellules conjonctives manifeste, la destruction globulaire intense.

G. LÉSIONS RÉNALES

Leo Loeb et Fleisher cherchèrent à déterminer des lésions rénales par deux moyens, soit par ligature d'un uretère, soit par administration de chromate de potasse à des doses telles, que l'albumine persistait pendant toute la durée de l'expérience. Dans ces conditions, les auteurs ont constaté que l'action de l'adrénaline sur l'aorte n'était ni sensiblement renforcée, ni diminuée.

H. PRÉPARATIONS IODÉES

Nous abordons ici une question qui a donné lieu, en Allemagne, à de longues recherches, dont les résultats sont fort contradictoires.

Koranyi s'en est occupé le premier (avril 1906). Il expérimenta sur 23 lapins, auxquels il injectait, tous les deux jours, dans le sang, 0 cc. 15 de la solution d'adrénaline Parke Davis et C^{ie} ou de la solution Richter. 17 lapins étaient nourris avec de l'avoine, 6 avec des betteraves; ces derniers supportèrent le traitement plus longtemps.

Sur les 23 lapins, 11 recevaient, en même temps que l'adrénaline, une injection sous-cutanée de 2 à 3 cc. d'iodydine à 10 %.

On tuait en même temps un lapin de chaque série, la paire étant soumise aux mêmes injections et à la même nourriture.

Voici les résultats de l'expérience :

ADRÉNALINE ET IODIPINE		ADRÉNALINE SEULE	
Nombre d'injec.	ÉTAT DE L'AORTE	Nombre d'injec.	ÉTAT DE L'AORTE
12	Normale.	12	Nombreux anévrysmes.
12	Id.	12	Lésions insignifiantes.
10	Id.	10	Nombreux anévrysmes.
10	Id.	10	3 ou 4 petites plaques.
8	Id.	8	3 petites plaques.
11	3 ou 4 petites plaques.	11	4 petites plaques.
9	3 plaques plus grandes.	9	4 à 5 plus grandes plaques.
10	Normale.	10	3 plaques très grandes.
10	Id.	10	7 à 8 plus grandes.
21	Id.	13	Grande excavation.
15	Id.	15	Nombreuses grandes plaques.
17	2 toutes petites plaques.	17	Aorte très dilatée, paroi très malade.

L'auteur en conclut que l'athérome produit par l'adrénaline peut être activement combattu par traitement iodé simultané.

Boveri a repris quelques expériences analogues : 4 lapins recevaient tous les deux jours des injections intraveineuses de 0 milligr. 1 d'adrénaline ; le jour intermédiaire on leur injectait 1 cc. d'iodydine à 25 %. 5 lapins reçurent l'adrénaline seule.

NUMÉROS des lapins	NOMBRE des injections d'adrénaline	NOMBRE des injections d'adrénaline et iodipine	ÉTAT DE L'AORTE
I	7	6	Normale.
II	15	13	Faibles épaissements.
III	15	12	Léger athérome.
IV	16	14	Deux petites plaques.
V	14		Normale.
VI	16		Léger athérome.
VII	17		Gros athérome. Anévrysme.
VIII	20		Gros athérome.
IX	21		Gros athérome. Anévrysme.

Boveri conclut comme Koranyi à l'influence empêchante de l'iode sur la production de l'athérome par l'adrénaline.

Biland publia en août 1906 un travail assez important sur ce sujet ; mais au lieu d'adrénaline il employait la suprarénine hydrochlorique au 1 ‰, et injectait en même temps de l'iodure de potassium sous la peau ; nous avons déjà vu précédemment les expériences concernant la suprarénine seule ; voici celles qui ont trait à l'action simultanée de l'iodure :

Lapin 11. — Sup : 55 injections de 0 milligr. 1 à 0 milligr. 7.

KI : 55 injections de 0 gr. 1 à 0 gr. 3.

Survie : huit semaines.

Nécrose légère de l'aorte ascendante, plaques calcaires de l'aorte thoracique et abdominale.

Lapin 12. — Sup : 30 injections de 0 milligr. 3 à 0 milligr. 5.

KI : 30 injections de 0 gr. 3.

Survie : cinq semaines.

Pas de lésions aortiques.

Lapin 13. — Sup : 56 injections de 0 milligr. 3 à 0 milligr. 7.

KI : 56 de 0 gr. 3 à 1 gramme.

Survie : cinq semaines et demie.

Grosses lésions de toute l'aorte, anévrysmes, plaques calcaires, anévrysme disséquant de 1 cent. $1/2$ de long sur l'aorte thoracique.

Lapin 14. — Sup : 60 injections de 0 milligr. 1 à 1 milligramme.

KI : 60 de 0 gr. 6 à 2 grammes.

Survie : dix semaines.

Lésions considérables de toute l'aorte, plaques et anévrysmes nombreux; dans les deux carotides jusqu'à la bifurcation, petites calcifications.

Lapin 15. — Sup : 13 injections de 0 milligr. 1.

KI : 13 injections de 0 gr. 1.

Survie : treize jours.

Dilatation et calcifications diffuses de la crosse; calcifications et anévrysmes plus ou moins grands sur les iliaques, sous-clavières, carotides.

Lapin 16. — Sup : 45 injections de 0 milligr. 03 à 0 milligr. 1.

KI : 45 injections de 0 gr. 3 à 0 gr. 6.

Survie : sept semaines.

Petites calcifications sur la crosse et l'aorte thoracique.

Lapin 17. — Sup : 58 injections de 0 milligr. 05 à 0 milligr. 7.

KI : 58 injections de 0 gr. 7 à 1 gr. 5.

Grosses lésions de l'aorte thoracique et abdominale avec plaques calcaires.

Lapin 18. — Sup : 58 injections de 0 milligr. 05 à 0 milligr. 8.

KI : 58 injections de 0 gr. 5 à 1 gr. 5.

Survie : neuf semaines.

Rien à l'aorte.

Les lésions sont, d'après les conclusions de l'auteur, beaucoup plus prononcées par association d'iodure et de suprarinine que par injection de cette dernière substance seule; les lapins 13, 14 et 15 présentaient les lésions maxima qu'on puisse observer; le lapin 15 n'avait reçu que 13 injections.

Au début de cette année, Loeb et Fleisher ont étudié sur un grand nombre d'animaux (90 lapins) l'action sur les injections d'adrénaline, de l'iodipine, de l'iodure de potassium, de bromipine et du sulfocyanure de potassium qui aurait, d'après Pauli, une action thérapeutique supérieure à celle de l'iodure.

Voici le résumé de leurs expériences :

PREMIÈRE SÉRIE

1^o Recherches de contrôle :

Sur 11 lapins : huit fois lésions de l'aorte, cinq fois pas de lésions.

2^o Injection sous-cutanée simultanée d'iodipine :

a) 4 lapins (2 cc. d'iodipine sous la peau) :

Trois fois lésions habituelles de l'aorte, une fois pas de lésions.

b) 6 lapins (doses plus grandes sous-cutanées, 5 cc. en moyenne à chaque injection) :

Chez tous les animaux l'aorte était lésée.

3^o Injections d'adrénaline et en même temps d'iodipine et d'iodure de potassium (3 cc. d'iodipine, doses croissantes d'iodure, 0 cc. 1 à 0 cc. 2 tous les deux jours) :

Sur 6 lapins, tous avaient l'aorte malade.

4^o Adrénaline et injection sous-cutanée de bromipine (2 cc.).

a) Expérience sur 11 lapins : lésions aortiques, huit fois; pas de lésions, trois fois, et un cas douteux.

b) Injection de 1/2 cc. de bromipine sous la peau :

Sur 6 lapins, 4 seulement avaient l'aorte lésée.

5° Adrénaline et sulfocyanure de potassium :

a) Solution à 5 % de KCNS; injection sous-cutanée ou intraveineuse, suivant les animaux, de 0,1 cc.

Sur 11 lapins : 5 cas de lésions aortiques.

5 cas sans lésions.

1 cas douteux.

b) Injection de 0 cc. 025 de la même solution de KCNS.

Six lapins injectés ne présentent pas de lésions.

Dans toutes ces expériences les lapins recevaient tous les deux jours des doses d'adrénaline variant de 0,1 à 0 cc. 3 de la solution Parke, Davis et C^{ie}.

DEUXIÈRE SÉRIE

1° Lapins de contrôle :

5 lapins recevaient 0 cc. 1 à 0 cc. 3 d'adrénaline tous les deux jours, puis tous les jours :

Dans 2 cas = aorte normale,

2 cas = aorte irrégulière sans calcifications.

1 cas = calcification intense.

2° Adrénaline aux mêmes doses et iodipine (2 cc. sous la peau) :

Sur 5 animaux, 3 avaient l'aorte calcifiée, 1 l'aorte irrégulière, 1 autre l'aorte normale.

3° Adrénaline (0 cc. 1 à 0,3) et KI dans les veines (0 gr. 015 à 0 gr. 08 par injection) :

Sur 6 lapins, 4 présentaient des calcifications et 2 une aorte simplement irrégulière.

4° Adrénaline (0 cc. 1 à 0,3) et sulfocyanure de potassium (0 cc. 01 à 0 cc. 012 de solution à 5 %) :

Sur 10 lapins, 4 avaient l'aorte calcifiée, 2 l'aorte irrégulière, 4 ne présentaient pas de lésions.

Les auteurs en concluent que les préparations iodées n'empêchent pas l'évolution de l'athérome produit par l'adrénaline ; si on les injecte à fortes doses, elles favorisent plutôt ces lésions. Les injections de sulfocyanure de potassium ont peut-être une action préventive, mais le nombre des expériences avec ce produit est encore insuffisant.

Tout récemment, Kalamkarov a étudié au laboratoire du P^r Kravkov cette même question. Il prenait deux séries de 8 lapins chacune ; à la première il injectait tous les deux jours 3 gouttes d'adrénaline Parke, Davis et C^{ie} au 1 ‰ ; à la deuxième série, il injectait chaque fois les mêmes doses d'adrénaline, plus 2 cc. sous la peau d'une solution d'iodipine Merck à 10 ‰. Les animaux furent tués de la cinquième à la trentième injection. Or, chez tous les lapins du premier groupe, l'aorte était normale ; dans le deuxième groupe cinq animaux présentèrent des lésions. Donc, contrairement à Koranyi, l'auteur pense que l'iodipine favorise l'action de l'adrénaline.

Il essaya également l'action de l'iodure de sodium ; il mélangeait 3 gouttes d'adrénaline avec une dose de 0 cc. 01 à 0 cc. 1 d'une solution d'iodure de sodium à 2 ‰ ; chez 4 lapins, dont un après 5 injections seulement, il aurait constaté des lésions aortiques. Ces lapins pesaient de 1,160 à 2,470 grammes.

Au mois de mars de cette année, Klieneberger à Königsberg a pratiqué aussi quelques expériences à l'aide d'un extrait de capsules surrénales, qu'il employait seul ou combiné à un iodure. Voici ces recherches :

PREMIÈRE SÉRIE

a) Paranéphrine en injection intraveineuse (0,15 cc. tous les deux jours) :

Sur 7 animaux, 6 vécurent de 10 à 100 jours; ils reçurent de 6 à 50 injections. Un seul présentait de petites plaques à peine grosses comme une lentille.

b) Paranéphrine intraveineuse (0,15 cc.) et iodipine à 10 % (2 cc. 1/2 sous la peau tous les deux jours).

De 7 lapins, 6 vécurent de 30 à 100 jours (15 à 50 injections). L'un d'eux présentait une forte artério-sclérose de l'aorte avec dépressions et plaques.

DEUXIÈME SÉRIE

a) Iodipine tous les jours, puis tous les 2 jours 5 cc. d'une solution à 10 % sous la peau. Cinq animaux (18 à 68 injections) : aucune lésion de l'aorte.

b) Iodure de potassium (mêmes doses que pour l'iodipine). Cinq animaux (6 à 68 injections) : pas de lésions vasculaires.

TROISIÈME SÉRIE

a) Paranéphrine : injection intraveineuse de 0 cc. 15 tous les 3 jours. Cinq animaux (15 à 21 injections) : Pas d'athérome.

b) Paranéphrine (mêmes doses) et 2 cc. d'iodure de K à 26 % sous la peau. Cinq animaux (8 à 21 injections) : un seul présentait deux plaques minces et calcifiées de l'aorte.

c) Paranéphrine (mêmes doses) et 2 cc. d'iodipine à 10 % sous la peau. Cinq lapins (5 à 21 injections) : deux présentaient à l'autopsie de nombreuses plaques calcaires.

L'auteur, tout en faisant observer le petit nombre de ses expériences, en tire les conclusions suivantes :

« 1° Les préparations iodées, en injections sous-

cutanées, à hautes doses, n'entraînent aucune lésion athéromateuse des vaisseaux.

« 2° Injectées en même temps que l'extrait de capsules, elles n'empêchent pas les lésions vasculaires produites par celui-ci.

« 3° Une dose de 0 cc. 15 de paranéphrine répétée ne produit l'athérome, pour nous du moins, que dans un petit nombre de cas. »

Nous voyons donc que dans toutes les expériences récentes, les composés iodés n'empêchent pas et même favorisent les lésions aortiques produites par les extraits de surrénales. L'action du sulfocyanure de potassium reste à étudier.

CHAPITRE IV

Production de l'athérome par diverses substances.

Il nous reste maintenant à passer rapidement en revue une série de substances injectées à des lapins, en vue d'obtenir les lésions aortiques habituelles.

Nous verrons tout d'abord les multiples recherches qui ont été effectuées avec la nicotine et le tabac, puis l'action d'une série de substances (ergotine, plomb, alcool, etc.).

1° NICOTINE ET MACÉRATION DE TABAC

L'action de ces substances sur les vaisseaux, sur l'aorte en particulier, a donné lieu à de nombreux travaux.

Déjà Adler, en 1902, faisant ingérer chaque jour à des lapins de l'infusion de tabac, avait constaté au bout de quatre mois des lésions vasculaires disséminées, consistant surtout en de l'endartérite des artérioles hépatiques et de l'infiltration embryonnaire autour des vaisseaux du cœur; mais il n'obtint jamais de lésions aortiques à cette époque.

Les travaux sur cette question datent surtout de ces trois dernières années.

En 1905, Josué injectait à trois lapins une solution de nicotine à 1 ‰; les expériences durèrent six mois, et l'un des animaux reçut jusqu'à 25 milligrammes de nicotine; aucun lapin ne présentait de lésions aortiques.

Mais au mois de mai 1905, Boveri, de Parme, réussissait par ingestion à produire de l'athérome aortique.

Ses expériences consistaient à faire absorber chaque jour à des lapins 10 à 40 cc. d'une infusion de tabac à 10 ‰; elles portèrent sur six animaux et donnèrent les résultats suivants :

Un lapin, sacrifié le quatorzième jour, présentait deux plaques calcaires très nettes, l'une au niveau de la portion thoracique du vaisseau, longue de 6 millimètres sur 3 de large, l'autre sur l'aorte abdominale; en outre, le long de l'aorte thoracique, on constatait des épaissements blanchâtres, à limites diffuses. Deux lapins présentèrent également des plaques caractéristiques d'athérome; enfin sur trois autres animaux, l'aorte était seulement épaissie, sans plaque nette. En présence de ces lésions, l'auteur affirmait qu'il s'agissait bien d'athérome d'origine tabagique.

Les travaux se répétèrent dans le cours de l'année 1906.

Au mois de juin, Baylac et Amouroux communiquent le résultat d'expériences faites avec de la macération de tabac injectée dans le sang ou sous la peau; ils faisaient infuser 10 grammes de tabac scaferlati pendant dix minutes dans 100 grammes d'eau bouillante. Quant à la macération, elle était préparée avec 10 grammes de

tabac pilé et laissé vingt-quatre heures dans 100 grammes d'eau froide. Les liquides étaient ensuite filtrés.

Les résultats des expériences sont réunis dans la thèse d'Amouroux; les animaux pesant de 2 kilos à 2 kilos 300 se répartissent en trois séries :

1^o Injections intraveineuses — Du 1^{er} au 15 février, injection tous les jours à un lapin de 1/2 cc. d'infusion; du 15 au 28 février, on injecte 1 cc., du 1^{er} mars au 28 mars, 1 cc. et demi. Sur l'aorte nombreuses plaques athéromateuses, dures au toucher, surtout nombreuses à 6 centimètres des valvules sigmoïdes et entre le huitième et le douzième centimètre.

Un autre animal a reçu le même traitement, mais a vécu 18 jours de moins. Sur l'aorte on constate de très nombreuses plaques, un véritable pavage, avec une dilatation anévrysmale ovoïde, à 3 centimètres au-dessus des valvules sigmoïdes.

Deux autres lapins ont reçu de la macération de tabac (1 cc. du 1^{er} au 15 février, 2 cc. du 15 au 28, 3 cc. du 1^{er} mars jusqu'à la mort); l'un est mort le 24 mars sans lésions, l'autre le 12, avec deux plaques d'athérome nettes, longues de 4 et 8 millimètres.

2^o Injections sous-cutanées. — Deux lapins ont reçu sous la peau 2 cc. de l'infusion du 1^{er} au 15 février, puis 3 cc. du 15 au 28, puis 4 à partir du 1^{er} mars. Un des lapins est mort le 19 sans lésions aortiques; l'autre, mort le 13 mars, présentait des plaques multiples sur une longueur de 3 centimètres et trois dilatations anévrysmales de 4 à 7 millimètres de long.

Deux autres lapins ont reçu, du 2 au 15 février, 4 cc. de macération sous la peau; 6 cc. du 15 au 28; enfin 8 à partir du 1^{er} mars. L'un est mort le 18, sans lésions, l'autre le 15, avec trois petites plaques d'athérome disséminées, et deux petites dilatations anévrysmales.

3^o Injections intra-stomacales par une sonde — Les quatre lapins qui ont reçu de 4 à 10 cc. d'infusion sont morts aussitôt après l'expérience ou le lendemain.

Les auteurs concluent donc à l'action du tabac dans la production de l'athérome ; celui-ci agirait comme les autres poisons, en provoquant une réaction des capsules surrénales ; mais cette réaction serait excessive, et l'adrénaline en excès amènerait les altérations aortiques. L'action hypertensive de produits retirés du tabac entrerait également en jeu.

Les expériences de Baylac et Amouroux ont été confirmées au moins partiellement par d'autres auteurs.

En août 1906, Gouget étudia sur trois lapins l'effet de l'infusion de tabac à 10 ‰, introduite dans l'estomac à dose de 10 à 75 cc., ou injectée dans une veine à dose de 1/2 cc. environ ; les expériences durèrent de huit jours, au minimum, à six mois et demi, au maximum.

Des huit animaux, un seul présenta de l'athérome : il avait reçu 11 injections intraveineuses et 60 cc. d'infusion en ingestion. La face interne de l'aorte montrait, à 4 centimètres au-dessus des sigmoïdes, trois saillies longitudinales ayant jusqu'à 1 centimètre et demi de long sur 4 millimètres de large, d'aspect blanc, mat, dépoli, et striées transversalement.

En novembre 1906, J. Adler et Hensel ont réussi à produire de l'athérome avec de la nicotine. Ils employaient la nicotine de Merck à 1 pour 200. Les animaux recevaient 1/3 de cc., soit 1 milligramme 1/2 de nicotine dans la veine de l'oreille ; certains ont paru en quelque sorte immunisés, car ils ne présentaient pas de lésions après 60 et même 110 injections, alors que d'autres avaient une aorte athéromateuse après 18 injections ; mais à ce moment, les altérations sont légères, elles ne sont bien accentuées qu'après 38 injections ;

au delà elles occupent toute l'aorte jusqu'aux iliaques. Ces lésions consistent en plaques calcaires et en dépressions anévrysmatiques, comme après les injections d'adrénaline ; la nicotine agirait d'abord et surtout, d'après les auteurs, sur les fibres musculaires qui se nécrosent ; les lésions ainsi obtenues seraient analogues sous beaucoup de rapports à celles de l'artério-sclérose humaine.

A la Société anatomique du 31 mai 1907, Lœper et Boveri ont apporté un nouveau fait : un lapin ingérait des pilules de tabac ; en cinquante-quatre jours il avait pris dix-huit fois une dose d'environ 1 gr. 1/2. A l'autopsie, il présenta sur l'aorte une large plaque de 2 centimètres de longueur, et à côté d'elle une plus petite de la dimension d'une lentille, toutes deux calcifiées.

Enfin, Papadia aurait obtenu aussi, par injections intraveineuses de nicotine, des lésions aortiques calcifiées, présentant au microscope les caractères de l'athérome.

Il est donc certain que macération de tabac et nicotine peuvent produire l'athérome expérimental.

Inversement, M. Lesieur a tenté récemment de produire des lésions avec du tabac dénicotinisé ; il n'a pas réussi après 60 injections faites en trois mois à plusieurs animaux.

2° SELS DE PLOMB

Gouget fit absorber à un cobaye pendant un mois une dose quotidienne de 0,50 à 1 gr. de carbonate de plomb ; à l'autopsie, la surface interne de l'aorte était

inégale, d'aspect gaufré, comme nacrée; en outre, les surrénales étaient doublées de volume.

Feuillé a expérimenté sur plusieurs lapins et cobayes l'action du plomb; voici d'ailleurs un résumé de ses expériences :

EXP. 16. — Solution d'acétate de plomb à 1 pour 10. Lapin pesant 1 kilogr. 760; a reçu 22 injections intraveineuses de 1 cc. chacune. Un mois après la dernière, l'autopsie a été pratiquée : commencement d'athérome sous forme de petites plaques striées, localisées, l'une à 2 centimètres au-dessus des valvules sigmoïdes, l'autre à 1 demi-centimètre de la précédente, et enfin la troisième au niveau des valvules; ces plaques étaient de la grosseur d'une tête d'épingle.

Poids du lapin à la mort : 1 kil. 980.

EXP. 17. — Lapin de 2 kil. 630; a reçu 9 injections en un mois et demi (de 10 gouttes à 1 cc.) : aorte épaissie au niveau de la crosse et de la portion thoracique; sur la face interne, nombreuses plaques dépolies ressemblant à de l'athérome, disposées en groupes ou en chapelets. Poids à la mort : 1 kil. 970.

EXP. DIVERSES :

Ingestion chez un lapin et un cobaye de carbonate de plomb à dose de 0,50 à 1 gramme par jour, pendant trois mois.

Pas de résultat positif.

Injections intrapéritonéales de la solution d'acétate de plomb à un cobaye. Pas d'athérome.

L'action du plomb paraît s'expliquer logiquement par ce fait, que Gouget, Bernard et Bigart ont constaté, chez les animaux intoxiqués par des sels de plomb, une suractivité fonctionnelle des capsules surrénales; pourtant cette suractivité ne se manifeste pas dans la zone médullaire; qui semble surtout le siège de la sécrétion d'adrénaline.

3° EXPÉRIENCES DIVERSES DE FEUILLÉ

Feuillé a cherché à produire l'athérome avec des extraits d'organes, ou avec des produits chimiques. Voici ces tentatives, que nous laissons groupées ensemble à cause de leur variété :

EXP. 8. — Lapin pesant 2 kil. 820. On a fait 47 injections de 1/2 cc. chacune d'*extrait aqueux de reins*, pendant quatre mois; au bout de ce temps l'animal a présenté une paralysie complète du train postérieur, avec incontinence d'urines et des matières. — A l'autopsie, les surrénales étaient un peu grosses, l'aorte pâle, sans aucune plaque d'athérome. Poids à la mort : 3 kil. 573.

EXP. 9. — Lapin de 2 kil. 470; 38 injections d'*extrait aqueux de corps thyroïde*, en allant progressivement de 4 à 11 gouttes chaque fois, et cela pendant trois mois. L'autopsie a été absolument négative. Poids à la mort : 3 kil. 195.

EXP. 10. — Lapin de 2 kil. 270; pendant trois mois 38 injections d'*extrait de testicules*, dans les mêmes conditions que dans l'expérience précédente. L'autopsie a été négative. Poids à la mort : 2 kil. 790.

EXP. 11. — Un lapin pesant 2 kil. 700 a reçu 27 injections de 4 gouttes à 3 cc. d'*extrait aqueux de rate*, et cela pendant deux mois, sans présenter à l'autopsie de lésion athéromateuse de l'aorte.

EXP. 12. — Lapin de 1 kil. 425; a reçu 23 injections sous-cutanées de 1 à 4 cc. d'*huile lécithinée* (0,10 par cc.) pendant quatre mois. Pas d'athérome.

EXP. 13. — Lapin de 1 kil. 400; 14 injections intraveineuses de solution de *trinitrine* à 1 %, à raison de 5 à 7 gouttes par injection, pendant un mois. Pas d'athérome.

EXP. 14. — Lapin de 2 kil. 340; 30 injections intraveineuses de 1 cc. chacune d'*alcool* à 60°, dans l'espace de quatre mois. Pas d'athérome.

Exp. 15. — *Tuberculine* en solution dans de l'eau phéniquée (1 de tuberculine pour 3 d'eau). L'animal a reçu 29 injections intraveineuses de 1/2 à 1 cc. chacune, dans l'espace de six mois. Rien à l'aorte.

4° ERGOTININE. — ERGOTINE

Løper et Boveri ont tenté de produire l'athérome à l'aide de l'ergotinine, substance à action vasculaire, généralement hypertensive; un lapin qui avait reçu, en quarante-deux jours, 15 injections de 1/4 de milligr. d'ergotinine, présentait sur l'aorte ascendante et descendante un assez grand nombre de plaques calcifiées.

Nous avons expérimenté sur deux lapins l'action de l'ergotine en injections intraveineuses répétées, à l'aide d'une solution contenant 0 gr. 50 d'ergotine par cc. (lapins 38 et 39). Or l'un d'eux avait des lésions ébauchées; l'autre présentait déjà deux petites plaques très nettes sur la crosse. Nous partageons donc l'avis de MM. Løper et Boveri, mais pensons que l'action de l'ergotine doit être prolongée longtemps.

5° POISONS D'ORIGINE ALIMENTAIRE

Nous avons essayé également de produire l'athérome avec des toxines provenant de décomposition de la viande (lapins 36 et 37). Notre macération était faite à froid, à peine acide, et absolument stérile. Dans ces conditions et malgré une durée assez longue des injections chez l'un de nos animaux, nous n'avons pas réussi à atteindre le but que nous poursuivions.

6° PHLORIDZINE

Kolisch injectait à des lapins de la phloridzine pendant deux à trois semaines; chez une partie des animaux, il obtint des plaques opalines sur la paroi de l'aorte; au microscope on constatait dans la tunique moyenne des masses homogènes ayant déplissé les fibres élastiques.

7° ACIDES DIVERS

Fischer aurait obtenu des lésions athéromateuses par injections, chez des lapins, d'acides chlorhydrique, phosphorique, lactique.

8° IODURES

Kalamkarov injecta dans la veine de 5 lapins 0 cc. 1 d'iodure de sodium à 10 %. Chez l'un d'eux, après 40 injections en 34 jours, il constata un début d'athérome dans la tunique moyenne.

CHAPITRE V

Athérome d'origine nerveuse.

Giovanni, en 1877, sectionnant chez deux chiens le sympathique en divers points, constata chez l'un d'eux des îlots de dégénérescence et chez l'autre de véritables plaques athéromateuses.

En 1883, Lewaschew réussit à produire des lésions des artères périphériques, en traversant le sciatique avec un fil imbibé de chlorure de sodium en solution concentrée.

Schnell tenta sans résultat des expériences analogues.

Feuillé a récemment essayé de reproduire des lésions athéromateuses par sections nerveuses. Voici ses résultats :

EXP. 18. — Lapin de 2 kil. 420. Résection du sympathique des deux côtés. Immédiatement après, nous constatons simplement une dilatation des deux pupilles : peu à peu l'animal a présenté un amaigrissement considérable, une apathie marquée ; il ne mangeait plus et ne réagissait plus aux excitations ; mort au bout de trois semaines. A l'autopsie, l'aorte ne présente rien de particulier à l'extérieur ; sur la face interne, nous constatons, presque au-dessus des val-

vules aortiques, trois petites plaques athéromateuses de la grosseur d'un grain de mil et situées sur une même ligne horizontale.

EXP. 19. — Sympathectomie cervicale double, mort un mois après l'opération. Autopsie négative. Poids : 2 kil. 060 au début, 2 kil. 095 à la fin

EXP. 20. — Lapin de 2 kil. 050 ; résection du sympathique cervical gauche sur une longueur de 6 centimètres ; troubles auriculaires et pupillaires consécutifs. Mort après deux mois et demi sans lésions aortiques. Poids à la mort : 2 kil. 610.

L'action du système nerveux dans la production de l'athérome paraît, en somme, exceptionnelle ; des expériences multiples seraient à reprendre à ce sujet, mais actuellement ce point de la question n'est encore qu'indiqué.

CHAPITRE VI

Recherches personnelles.

PREMIÈRE SÉRIE

Tous les animaux de cette série ont reçu, du 31 janvier au 2 mars 1907, 24 injections de 2 à 3 gouttes chacune d'adrénaline Clin au 1/1000; soit 60 gouttes (3 milligrammes d'adrénaline).

1^o *Animaux témoins.*

Lapin 15. — Mâle; poids: 2 kil. 350. Sacrifié le 4 mars, pesait 2 kil. 460. L'aorte présentait des lésions intenses d'athérome: 3 larges plaques un peu au-dessus de l'orifice aortique, dont une déjà calcaire; 4 groupes de petites plaques grosses comme des têtes d'épingles en laiton, occupant la crosse; enfin, dans la région diaphragmatique une plaque ovale longue de 2 centimètres, déprimée en gouttière, et de consistance calcaire.

Lapin 12. — Femelle; 3 kilos. Même poids à la mort.

L'aorte présentait des lésions également intenses; on constatait, depuis l'orifice aortique jusqu'à l'embouchure des artères rénales, une série de groupes de plaques, présentant chacune un diamètre de 1/2 à 8 millimètres; le vaisseau était criblé de ces plaques, surtout confluentes dans la région thoracique.

L'aorte abdominale était intacte.

Lapin 13. — Femelle; 2 kil. 450. A la mort : 2 kil. 650.

Lésions très légères de l'aorte; on ne constate que 2 petites plaques à l'origine, dont une de 2 millimètres de diamètre, et 2 plaques analogues vers le milieu de l'aorte thoracique.

Lapin 14. — Femelle; 2 kil. 500.

Cette femelle a mis bas le 3 mars, après sa dernière injection 7 petits lapins, dont l'aorte n'a pu malheureusement être examinée.

Sacrifiée le 8 mars; poids : 2 kil. 770.

Lésions intenses de la crosse sur une longueur de 6 centimètres; certaines plaques atteignent 4 millimètres de diamètre; il existe environ 30 plaques de 2 millimètres. En outre, 3 petites plaques, une sur l'aorte thoracique, une près de l'embouchure de l'artère gastrique, enfin la dernière sur l'aorte abdominale.

2° Animaux châtrés.

Trois mâles et 3 femelles ont été châtrés le 19 janvier, puis inoculés les mêmes jours et avec la même solution que les animaux précédents.

Lapin 1. — Mâle châtré; poids : 2 kil. 550. A la mort : 2 kil. 650.

Cet animal ne présentait à l'autopsie aucune lésion macroscopique de l'aorte.

Lapin 3. — Mâle châtré; poids : 2 kil. 350. Même poids à la mort. A l'autopsie, on n'a pas constaté de lésion athéromateuse, sauf peut-être une plaque très douteuse au niveau de l'aorte thoracique.

Lapin 2. — Mâle châtré; poids : 2 kil. 400. A la mort : 2 kil. 650.

Lésions intenses de toute l'aorte, les plaques se touchent toutes jusqu'au niveau de l'artère rénale; l'une d'elles au niveau de la crosse est nettement calcifiée; l'aorte est encore

parsemée de petites lésions jusqu'à 3 centimètres au-dessus de sa bifurcation.

Lapin 4. — Femelle châtrée; poids : 2 kil. 200. A la mort : 1 kil. 950.

Lésions très légères d'athérome : 5 ou 6 petites plaques de 1 à 2 millimètres de diamètre sur la partie ascendante de la crosse. En outre, entre l'artère gastrique et l'artère mésentérique, on constate une petite plaque longue de 6 millimètres sur 2 de largeur.

Lapin 5. — Femelle châtrée; poids : 2 kil. 450. A la mort : 2 kil. 350.

L'autopsie a montré des lésions légères d'athérome, bien que plus étendues que chez les animaux précédents; à l'origine de l'aorte, sur une hauteur de 1 cent. $\frac{1}{2}$, on trouve une dizaine de petites plaques disposées suivant 3 bandes longitudinales; dans la région diaphragmatique, un groupé analogue dont les plaques, comme les précédentes, ont à peine 1 millimètre de diamètre; enfin 3 petites plaques entre l'artère gastrique et la mésentérique, et 2 sur la partie moyenne de l'aorte abdominale.

Lapin 6. — Femelle châtrée; poids : 2 kil. 350. A la mort : 2 kil. 320.

Lésions très légères de l'aorte; 2 petites plaques à l'origine de l'aorte, d'ailleurs douteuses; une traînée de 5 ou 6 plaques ponctiformes au-dessus de l'orifice de l'artère gastrique; enfin une plaque crétacée et cupuliforme d'environ 5 millimètres de diamètre entre l'artère gastrique et la mésentérique.

3° *Essais de neutralisation de l'adrénaline par la spermine et l'ovarine.*

Nous avons tenté de neutraliser, *in vitro*, l'adrénaline par des extraits de testicule et d'ovaire de lapin; ceux-ci nous avaient été préparés par le docteur Jac-

quet. Nous avons mis chaque fois en présence, pendant vingt-quatre heures au moins, un tiers d'adrénaline et deux tiers d'extrait. Nous injections ensuite de 6 à 9 gouttes du mélange. Les 5 animaux en expérience ont par suite reçu exactement les mêmes doses d'adrénaline (et aux mêmes jours) que les animaux précédents. Le mélange à la spermine a été injecté aux mâles, celui à l'ovarine aux femelles.

Lapin 11. — Mâle ; poids : 2 kil. 550. A la mort : 1 kil. 620. Cet animal, tué le 2 mars, avait présenté, pendant les derniers jours, une petite plaie cervicale qui laissait suinter parfois un peu de sang. Il existait une sorte d'hématome diffus le long de la jugulaire ; cette plaie a probablement été produite par morsure d'un rat ou d'un lapin. A l'autopsie, on trouve une petite plaque dorsale ; entre l'artère gastrique et la mésentérique, 3 plaques présentant un diamètre moyen de 3 millimètres chacune ; au-dessous de l'artère mésentérique, une plaque longue de 8 millimètres sur 4 de large, entourée de 2 ou 3 plaques ponctiformes. Enfin, à la partie moyenne de l'aorte abdominale et à la terminaison, lésions très superficielles, gaufrées.

Lapin 10. — Mâle : poids : 2 kil. 500. A la mort : 2 kil. 530. A l'autopsie, lésions très légères : 2 petites plaques, longues, dans l'ensemble de 5 millimètres ; à 2 centimètres plus loin, 2 autres plaques occupant une longueur de 7 millimètres ; enfin, près de l'orifice de la mésentérique, 1 plaque étroite et longue de 5 millimètres.

Lapin 7. — Femelle ; poids : 2 kil. 550. A la mort : 3 kilos. Lésions aortiques assez accusées, du sommet de la crosse jusqu'aux artères rénales ; ces lésions sont très étendues, mais certaines plaques sont gaufrées, superficielles ; dans l'aorte thoracique, existent 3 plaques dures, cupuliformes ; la plus petite, arrondie, a 5 millimètres de diamètre ; la plus grande, ovale, a 12 millimètres de longueur.

Lapin 8. — Femelle; poids: 2 kil. 730. A la mort: 2 kil. 780. Cet animal a présenté, à la suite des traumatismes produits par l'appareil de contention, un abcès de la patte antérieure gauche. L'aorte montrait des lésions considérables, des plaques volumineuses, ne laissant entre elles aucune espace sain, dans sa moitié supérieure, et de consistance cartilagineuse; ces plaques descendaient jusqu'à 2 centimètres au-dessus de la bifurcation.

Lapin 9. — Femelle; poids: 2 kil. 750. A la mort: 2 kil. 970. Aucune lésion aortique.

DEUXIÈME SÉRIE

Elle comprend quatre groupes d'animaux.

1° Animaux témoins.

Parmi ceux-ci, deux ont été tués de façon précoce, pour les comparer aux animaux morts de staphylococcie; un a été conservé jusqu'à la fin de l'expérience.

Lapin. 23. — Poids: 2 kil. 450. A reçu, du 11 au 22 avril, en 7 injections, 19 gouttes d'adrénaline (soit 1 milligramme). Tué le 23 avril, il pesait 2 kil. 500. L'aorte présentait 2 petites plaques très nettes, de 2 millimètres de diamètre environ, une à la partie inférieure de l'aorte thoracique, l'autre à l'embouchure de l'artère gastrique.

Lapin 24. — Poids: 2 kil. 400.

A reçu, du 11 au 20 avril, 6 injections, soit 16 gouttes (c'est-à-dire 0 milligr. 80) d'adrénaline.

L'aorte présentait déjà des lésions extrêmement étendues, s'étendant jusqu'à 2 centimètres au-dessus de la bifurcation, mais encore peu profondes: c'étaient des trainées de petites plaques, la surface du vaisseau paraissant comme gaufrée;

en certains points les altérations étaient déjà cupuliformes et présentaient une consistance cartilagineuse.

Lapin 26. — Poids : 2 kil. 100. A reçu la totalité des injections, soit en quarante-quatre jours 14 injections de 42 gouttes (c'est-à-dire 2 milligr. 10 d'adrénaline). Tué le 24 mai; il pesait 2 kilos.

Lésions profondes et étendues de l'aorte, qui dans sa région thoracique restait cylindrique et résistante après son ablation; à l'ouverture, petites plaques multiples jusqu'au sommet de la crosse; depuis ce point jusqu'au diaphragme, l'aorte ne présente plus qu'une surface athéromateuse ininterrompue et de consistance cartilagineuse; en deux points il existe une dépression ovale et cupuliforme; du diaphragme jusqu'à 1 centimètre au-dessous des artères rénales, on trouve également une série de petites plaques; enfin, il en existe encore trois à 1 centimètre au-dessus de la bifurcation.

2° *Lapins infectés de staphylocoque.*

Tous, en plus de l'adrénaline, ont reçu, le 11 avril et le 16 avril, dans la veine auriculaire, 2 gouttes chaque fois d'une culture de 24 heures; malheureusement ce staphylocoque étant encore virulent a entraîné très rapidement la mort des animaux.

Lapin 16. — Poids : 2 kil. 100. A reçu en onze jours 7 injections, représentant 19 gouttes (1 milligr. d'adrénaline.)

Mort le 22 avril; poids : 1 kil. 530. Abscess du rein, arthrite de la patte gauche, un peu de liquide péritonéal. L'aorte ne montrait qu'une petite plaque douteuse, près de l'embouchure de l'artère gastrique.

Lapin 17. — Poids : 2 kil. 100. Injections de 13 gouttes en six jours (0 milligr. 60); à la mort il pesait 1 kil. 230. Abscess multiples des reins; quelques abscess du foie et du cœur.

L'aorte présentait déjà quelques lésions athéromateuses superficielles ; au-dessus des valvules une plaque gaufrée, plissée en éventail, longue de 1 centimètre et large de 15 millimètres ; une plaque thoracique longue de 13 millimètres sur 2 de largeur, enfin, deux plaques allongées, ébauchées, immédiatement au-dessus de la bifurcation.

Lapin 18. — Poids : 2 kil. 400.

A reçu en neuf jours 16 gouttes, soit 0 milligr. 80 d'adrénaline.

Mort le 24 ; poids : 1 kil. 550. Absès multiples des reins, arthrite suppurée au membre inférieur droit ; gros kyste parasitaire du psoas gauche.

Sur l'aorte, lésions étendues mais superficielles, allant jusqu'à l'orifice des artères rénales ; il existe une vingtaine de plaques gaufrées, allongées dans le sens du vaisseau et longues de 4 à 10 millimètres. Quatre seulement ont l'aspect et la consistance des plaques anciennes d'athérome, une, longue de 6 millimètres, à l'origine de l'aorte, et trois petites le long de l'aorte thoracique.

Lapin 19. — Poids : 2 kil. 100. A reçu en treize jours 22 gouttes, soit 1 milligr. 10 d'adrénaline. Mort le 24 avril, pesait 1 kil. 250.

Absès du rein et du foie.

L'aorte ne montre aucune lésion athéromateuse.

3° *Lapins infectés de bacilles d'Eberth.*

Nous avons pris un bacille très atténué, cultivé depuis longtemps en bouillon.

Tous les lapins ont reçu, les 11, 16 et 24 avril, une injection intraveineuse de 2 gouttes d'une culture de vingt-quatre heures.

Lapin 20. — Poids : 2 kil. 500.

A reçu, en dix-neuf jours, 10 injections de 25 gouttes, soit 1 milligr. 25.

Mort le 30 avril; pesait 1 kil. 700.

L'aorte ne présente aucune lésion, ni aucun épaissement de la paroi.

Lapin 21. -- Ce lapin et les deux suivants ont reçu la série complète des 14 injections en quarante-quatre jours, ce qui représente 2 milligr. 10 d'adrénaline.

Poids : 2 kil. 350.

Tué le 24 mai; pesait 2 kil. 400.

L'aorte ne présentait aucune lésion macroscopique.

Lapin 22. — Poids : 2 kil. 300; à la mort : 2 kil. 100.

Tué le 23 mai.

Ne présentait aucune lésion athéromateuse macroscopique.

Lapin 23. — Poids : 2 kil. 200.

Tué le 23 mai; poids : 1 kil. 550.

Ce lapin présentait une seule petite plaque athéromateuse longue de 1 centimètre, large de 2 millimètres, dont une extrémité atteignait l'orifice de l'artère rénale gauche.

4° *Lapins splénectomisés.*

Deux lapins splénectomisés, le 23 mars 1907, ont reçu comme les précédents, du 11 avril au 11 mai, 14 injections, représentant 2 milligr. 10 d'adrénaline.

Lapin 27. — Poids : 2 kil. 050.

Tué le 24 mai; poids : 1 kil. 450.

Lésions très légères et très superficielles; petites taches ponctiformes, disséminées sur une hauteur de 1 centimètre au-dessous de l'orifice aortique.

Longue traînée gaufrée de 4 centimètres environ sur 3 millimètres de large sur l'aorte abdominale.

Lapin 28. — Poids : 2 kil. 700.

Tué le 24 mai; poids : 2 kil. 850.

Ce lapin ne présentait aucune lésion aortique.

TROISIÈME SÉRIE

Cette série comprend 7 lapins qui ont reçu du 24 mai au 19 juin, en 16 injections, 51 gouttes d'adrénaline Clin (soit 2 milligr. 55). Quatre de ces animaux ont été fatigués deux fois par jour dans une cage tournante.

Voici les résultats obtenus :

1° *Témoins.*

Lapin 29. — Poids : 2 kil. 400; à la mort : 2 kil. 100.

A l'autopsie, neuf petites plaques de 1 millimètre environ de diamètre, disséminées depuis le sommet de l'aorte jusqu'aux vaisseaux rénaux.

Sept de ces plaques sont arrondies; deux, situées à la partie inférieure de l'aorte thoracique, sont allongées et formées d'un chapelet de trois à quatre petits éléments.

Lapin 30. — Poids : 2 kil. 100; 1 kil. 900 à la mort.

Aorte un peu irrégulière et amincie à la région thoracique inférieure, sans plaques. Au-dessous des vaisseaux rénaux, c'est-à-dire en pleine aorte abdominale, une série de petites plaques grosses comme la tête d'une épingle en laiton, formant deux chapelets, dont l'ensemble a une longueur de 1 cent. 7.

Lapin 31. — Poids : 2 kil. 100. Ce lapin est mort prématurément le 13 juin, n'ayant reçu que 12 injections, soit 37 gouttes (1 milligr. 85).

Poids à la mort : 1 kil. 950.

Il présentait entre l'artère gastrique et la mésentérique une plaque ovalaire de 1 cent. de long sur 4 millim. de large, entourée de quatre petites taches ponctiformes.

2° *Animaux fatigués.*

Lapin 32. — Poids : 2 kil. 200; à la mort : 2 kil. 050.

Ce lapin présentait des lésions considérables : sur le 1^{er} centimètre de l'aorte, petits épaissements limités, nets; une petite plaque de 2 millim. de diamètre environ, une plaque dure, très excavée, arrondie, de 6 millim. de diamètre. Sur l'aorte thoracique, une plaque anévrysmatique longue de 2 cent. 2, large de 5 millim., profonde de 2 millim., résistante, bordée de plaques du volume d'une tête d'épingle, en séries. Au-dessous, cinq chapelets de petites plaques. Enfin au niveau des artères rénales, plaques multiples, dont une atteint 3 millim. de diamètre.

Lapin 34. — Poids : 2 kil. 100; à la mort : 1 kil. 900.

Cet animal présentait une dizaine de toutes petites plaques sur le 1^{er} centimètre de l'aorte; zone irrégulière, amincie à l'orifice des artères rénales.

Lapin 35. — Poids : 2 kil. 300; à la mort : 2 kil. 350.

Pas de lésions notables; un épaissement diffus de l'origine de l'aorte.

Lapin 33. — Poids : 2 kil. 100; à la mort : 2 kil. 070.

A 1 centimètre au-dessus des valvules aortiques, tache arrondie de 4 millim. de diamètre, profondément excavée, visible sur la face externe de l'aorte et de consistance calcaire.

EXPÉRIENCES DIVERSES

1^o *Extrait de viande en décomposition.*

Nous avons laissé se putréfier une demi-livre de viande hachée, puis nous l'avons fait macérer dans 800 grammes d'eau; nous avons ensuite filtré le liquide au filtre Chamberland; à la sortie de l'appareil, il présentait une coloration jaunâtre et une odeur très fétide. Nous en avons alors injecté à deux lapins.

Lapin 36. — Poids : 2 kil. 100; à la mort : 1 kil 758.

A reçu du 24 mai au 3 juin, dans la veine de l'oreille, deux

fois 3 gouttes, puis 1/4 de cc., 1/2 cc., deux fois 3/4 de cc., enfin trois fois 1 cc.

A sa mort, l'animal ne présentait aucune lésion aortique.

Lapin 37. — Poids : 2 kil. 100 ; 2 kil. 200 à la mort.

A reçu du 1^{er} au 26 juin, en 12 injections 8 cc. du liquide.

L'animal sacrifié le 26 juin, n'a présenté aucune lésion aortique.

2° *Ergotine.*

Lapin 38. — Poids 2 kilos 150 ; à la mort, même poids.

Du 24 mai au 25 juin, 23 injections représentant 5 gr. 07 d'ergotine.

A l'autopsie, on constatait un épaississement diffus sur le premier centimètre de l'aorte ; sur la partie la plus élevée de la crosse, deux très petites plaques accolées, très surélevées, de coloration jaunâtre, à bord très net ; un peu au-dessous, une plaque en formation, marquée seulement par un cercle sur l'endartère.

Lapin 39. — Poids : 2 kil. 200 ; à la mort : 2 kil. 350.

Du 1^{er} au 26 juin, en 16 injections, 3 gr. 85 d'ergotine.

Pas de plaques nettes ; mais la surface interne de l'aorte a un aspect granuleux ; en outre, à la région thoracique inférieure ébauche de quatre plaques très petites, deux longitudinales et deux circulaires.

3° *Tuberculose atténuée.*

Lapin 40. — Poids : 2 kil. A reçu le 20 août 1906, 1/2 cc. d'une dilution au 1/50 de tuberculose humaine homogène A, dans la veine auriculaire. Tué le 4 juin 1906. Poids : 2 kil. 650.

Présentait un peu de sérosité abdominale ; pas de lésions, même microscopiques, du foie et des poumons. Rate énorme, 20 grammes, avec tubercules multiples jaunâtres, montrant à la coupe une accumulation de petites cellules rondes, formant un foyer très coloré par l'hématéine, sans cellules

géantes. Deux synovites radiocarpiennes volumineuses aux membres antérieurs et une synovite tibio-tarsienne droite.

Au niveau de l'aorte, sur le 1^{er} centimètre, on constate deux petites plaques accolées, jaunâtres, surélevées, très nettes, de la grosseur d'une tête d'épingle en laiton. Deux autres plaques nettes, isolées, extrêmement petites; enfin trois ou quatre autres un peu douteuses.

CONCLUSIONS

- I. — L'athérome aortique expérimental peut être produit à volonté, au moins chez le lapin, par des doses répétées d'adrénaline en injections intraveineuses. Il siège en deux points de prédilection, la crosse et la région abdominale du vaisseau.
- II. — Les lapins réagissent très inégalement à cette action, sans qu'on sache encore exactement quelle peut être, en dehors de la résistance individuelle, la cause de cette variabilité.
- III. — Les lésions ainsi obtenues seraient, d'après les auteurs, comparables à celles de l'athérome chez l'homme, mais siègeraient plus loin de l'endartère.
- IV. — Les sécrétions génitales nous ont paru sans influence sur le développement des lésions par injections d'adrénaline : la castration n'a pas d'action favorisante, et les extraits de testicules et d'ovaires ne neutralisent pas, *in vitro*, cette substance chimique.
- V. — La fatigue musculaire semble faciliter le développement des altérations aortiques.

- VI. — L'infection par le bacille d'Eberth, de même que la splénectomie, combattent au contraire l'effet de l'adrénaline sur l'aorte.
- VII. — Plusieurs substances peuvent produire l'athérome ; de nombreux auteurs ont vérifié le fait pour le tabac, le plomb, l'ergotinine ; nous avons obtenu de légères lésions avec l'ergotine. L'extrait de viande putréfiée est resté sans action.
- VIII. — Les auteurs allemands ont beaucoup étudié l'influence des composés iodés sur la production des altérations aortiques par des extraits divers de capsules surrénales. Ils tendent de plus en plus à admettre, contrairement aux premiers expérimentateurs, une action nulle ou même favorisante des iodures.

Vu :

Le Président de la Thèse

J. TEISSIER.

Vu :

Le Doyen,

HUGOUNENQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 2 juillet 1907.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- J. ADLER et O. HENSEL. — Ueber intravenöse Nicotineinspritzungen und deren Einwirkung auf die Kaninchen Aorta. (Deutsch. med. Wochenschrift, 8 nov. 1906.)
- ALBARÈDE. — Th. de Toulouse (1904-1905).
- AMOUROUX. — Étude expérimentale de l'athérome tabagique. Th. Toulouse, 1906.
- BAYLAC et ALBARÈDE. — Soc. de biologie, 24 déc. 1904.
- BAYLAC. — Soc. de biologie, 9 juin 1906.
- BERNARD et BIGART. — Soc. de biologie, 16 janv. 1904.
- BILAND. — Ueber die durch Nebennierenpräparate gesetzten gefäß und organen Verandungen. (Archiv für Klin. med., 1906, n. 87, p. 413.)
- BOINET et ROMARY. — Recherches expérimentales sur les aortites. (Archiv. de méd. exp., 1897.)
- BOINET. — Athérome aortique expérimental. (Réunion biologique de Marseille, 19 juin 1906 et Soc. de biologie, vol. LX, p. 1153.)
- BOUCHARD et CLAUDE. — Recherches expérimentales sur l'adrénaline. (C. R. Société des sciences, 1^{er} déc. 1902.)
- BOVERI. — Ateroma aortico sperimentale da tabacco. (Gazzetta degli Ospedali, 1903, n° 64.)
- Contributo allo studio degli ateromi aortici sperimentali. (Clin. med. italiana, 1906, n° 1.)
- Ueber das Wirkung des Iods auf das durch Adrenalin erzeugte Atherom der Aorta. (Deutsch. med. Wochens., 1906, n° 22, p. 877.)

- BRAUN. — Action de l'adrénaline sur les vaisseaux. (Münch. med. Woch., 1905, n° 11.)
- BRAULT. — Les artérites. Leur rôle en pathologie. (Collection Leauté, 1897.)
- ERB. — Congrès d'Heidelberg (28 février 1905).
- Archiv. für exp. Path. et Pharmacologie, 1906.
- Über experimentellerzeugte Arterienkrankung beim Kaninchen. (Verhandlung der XXI^e Kongr. f. innere med. Leipzig, 1904.)
- FEUILLÉ. — Contribution à l'étude de l'athérome expérimental. (Th. Lyon, 1905-1906.)
- FISCHER (B.). — Experimentelle Arterienerkrankungen durch Adrenalininjectionen. (Münch med. Wochens., 1903, n° 1.)
- FÜRTH. — Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd XXVI et XXIX.
- GERHARD. — Archiv. für experim. Pathol. Bd LVI.
- GILBERT et LION. — Artérites infectieuses expérimentales. (Soc. de Biol., 12 oct. 1889.)
- Note sur l'athérome artériel expérimental. (Soc. Biol., 21 nov. 1903.)
- Note sur l'athérome artériel expérimental. (Archiv. méd. expér., 1^{er} janvier 1904.)
- GLUCINSKI. — Wiener Klin. Wochens., 1895.
- GOTTLIEB. — Archiv. für experim. Path. et Pharmac., 1897.
- GOUGET. — Saturnisme expérimental. (Soc. Biol., 19 déc. 1903.)
- Sur quelques lésions de l'intoxication tabagique expérimentale. (Presse, 22 août 1906.)
- HEDINGER (E.). — Über experimentell durch Adrenalin und Hämostasin erzeugte Arterienerkrankungen bei Kaninchen. (Corresp. für Schweiz. Aertze, 1905, n° 20, p. 634.)
- JOSSERAND. — Thèse de Paris (1903-1904).
- JOSUÉ. — Athérome expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines. (Soc. Biol., 14 nov. 1903, p. 1374.)
- Soc. méd. des Hôp. de Paris, 19 fév. 1904.
- Artério-sclérose. (Presse méd., 17 nov. 1906.)
- Pression artérielle à la suite d'injections intraveineuses d'adrénaline. (Soc. de Biol., 14 et 21 oct. 1905.)

- Lésions du tissu élastique des artères dans l'athérome. (Soc. de Biol., 10 déc. 1904.)
- Contribution à l'étude histologique de l'athérome artériel. (Journal de Physiol. et Pathol. générale, 1905, p. 690.)
- Athérome artériel et artério-sclérose. (Presse méd., 4 mai 1904.)
- KAISERLING. — Beitrag zur Wirkung intraveinöser Suprarenin-injectionen auf die Kaninchen aorta. (Berlin. Klin. Wochen. 1907, n° 2, p. 29.)
- KALAMKAROV (J.). — Sur la question de l'athérome expérimental de l'aorte chez les lapins et de l'influence sur ces processus des préparations iodées. (Lab. du prof. Kravkov. Vrach., 17 mars 1907.)
- KLIENEBERGER CARL. — Ueber die Wirkung von Nebennierenpräparaten auf die Kaninchen aorta bei gleichzeitiger Anwendung von Iodipin oder Iodkali. (Zentralblatt für innere med., n° 11, 16 mars 1907, p. 273.)
- KLOTZ OSKAR. — Experimental production of arterio-sclerosis. (British. Med. Journ., 22 déc. 1906.)
- KOLISCH. — Soc. méd. de Vienne, oct. 1905.
- KORANYI. — Ueber die Wirkung des Iods auf die durch Adrenalin erzeugte Arterionekrose. (Deutsch Med. Wochen., 26 avril 1906, Bd 32, n° 17.)
- KÜLBS. — Experimentelle Studien ueber die Wirkung des Nebennierenextraktes. (Archiv. für experim. Path. und Pharmac., 1905, p. 141.)
- LESIEUR. — Tabagisme expérimental et décotinisation. (Soc. Biol., 16 mars 1907.)
- LISSAUER (Max). — Experimentelle Arterienerkrankungen beim Kaninchen. (Berlin. klin. Wochen., 1905, n° 22.)
- LIVON. — Soc. Biol., 17 févr. 1903, 19 janv. et 15 mars 1904, 21 juin 1904.
- LOEB (Léo) et FLEISHER. — Ueber den Einfluss von Iodpräparaten auf die durch Adrenalinjectionen hervorgerufenen Gefäßveränderungen. (Deutsch. med. Wochen., 7 mars 1907.)
- LOEB (Leo) et GITHENS (T.-S.). — The effect of experimental conditions on the vascular lesions produced by adrenalin. (American Journal of the medical sciences, 1905.)

- LOEPER. — Action de l'adrénaline sur l'appareil cardio-vasculaire et sur les surrénales. (Soc. Biol., 21 nov. 1903.)
- LOEPER et CROUZON. — Action de l'adrénaline sur le sang. (Archiv. méd. exp., 1904, p. 83.)
- LOEPER. — Histologie de l'athérome et de l'artério-sclérose. (Presse méd., 11 avril 1906.)
- Étiologie de l'athérome et de l'artério-sclérose. (Presse méd., 18 avril 1906.)
- LOEPER et BOVERI. — Athérome expérimental par tabac et par ergotinine. (Soc. d'Anatomie, 31 mai 1907.)
- La chaux et les artères. (Presse méd., 26 juin 1907, p. 401.)
- LORTAT-JACOB et SABARÉANU. — Pathogénie de l'athérome artériel et thyroïdectomie. (Soc. de Biol., 19 nov. 1904.)
- Du rôle de la castration dans la production de l'athérome expérimental. (Soc. de Biol., 7 avril 1903.)
- MOLLARD et REGAUD. — (Soc. de Biol., 17 juillet 1897.)
- MOORE et PURNITON. — Pflügers Archiv. Bd LXXXI.
- NEUJEAN (V.). — Étude expérimentale de l'adrénaline. (Arch. de Pharmacodynamie, t. XIII, 1904.)
- ORLOVSKI. — (Vratch. 1907, n° 46.)
- PAPADIA. — Artério-sclérose expérimentale par la nicotine. (Riv. di pathol. nerv. mentale, 1907, p. 161.)
- PEARCE et STAUTON. — (Presse méd., 21 juin 1903. Assoc. des médecins américains, 16 et 17 mai 1903.)
- PERNICE. — Ricerche intorno alla etiologia d'ell' arterite sperimentale di origina microba. (Atti del R. Acad. deili scienze med. in Palermo, 1895 et Revue des sciences médicales, t. XLVII.)
- PIC et BONNAMOUR. — Contribution à l'étude du déterminisme de l'athérome aortique. (Soc. de Biol., 4 fév., 1903 et Soc. méd. des hôp. de Lyon, 1903.)
- Rôle des modifications de la pression sanguine dans la production de l'athérome expérimental. (Journ. de Physiol. et Path. générales, 1906, p. 461.)
- Étiologie et pathogénie de l'artério-sclérose. (Journ. de Physiol. et Path. générales, 1906, p. 494.)

PROUCHINSKY. — (Journ. de Physiol. et Path. générales, 13 nov. 1904.)

RZENTKOWSKI. — Atheromasis aorte bei Kaninchen nach intra-
veinösen Adrenaline Injectionen. (Berlin. klin. Wochen., n° 31,
1904, p. 831.)

SCHEIDEMANDEL (E.) — Ueber die durch Adrenalin injectionen zu
erzeugende Aortenverkalkung der Kaninchen. (Virchow's
Archiv. für pathol. Anat. und. Physiol. und für Klin. med.,
Bd. 181, 1903, p. 363.)

STURLI. — Altérations de l'aorte dues à l'adrénaline. (Soc. méd.
int. de Vienne, 10 mars 1903 et Sem. méd., 13 mars 1903.)

THÉRÈSE. — Étude anatomo-pathologique et expérimentale des
artérites secondaires aux maladies infectieuses. (Thèse Paris,
1889.)

ZIEGLER. — Ziegler's Beiträge für pathol. Anatomie, 1903.

